

Combinatorial strategies for polymer synthesis

Publication number: JP7506561T

Publication date: 1995-07-20

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: C07H21/04; B01J19/00; C07B61/00; C07H21/00;
C07K1/04; C07K1/06; C07K5/103; C07K5/107;
C07K7/06; C07K14/705; C12M1/34; C12N15/09;
G01N35/10; G01N37/00; C12N15/09; B01J19/00;
C07B61/00; C07H21/00; C07K1/00; C07K5/00;
C07K7/00; C07K14/435; C12M1/34; G01N35/10;
G01N37/00; (IPC1-7): C07K1/04; C07H21/04;
C07K5/103; C07K5/107; C07K7/06; C07K14/705

- European: B01J19/00C; C07B61/00L; C07H21/00C4; C07H21/00F;
C07K1/04B; C07K1/04C; G01N35/10M3; Y01N6/00

Application number: JP19920509567T 19921120

Priority number(s): WO1992US10183 19921120; US19910796243
19911122; US19920874849 19920424

Also published as:

WO9309668 (A1)
 EP0624059 (A1)
 US5677195 (A1)
 JP2006194897 (A)
 JP2003061657 (A)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP7506561T

Abstract of corresponding document: **US5677195**

A method and device for forming large arrays of polymers on a substrate (401). According to a preferred aspect of the invention, the substrate is contacted by a channel block (407) having channels (409) therein. Selected reagents are delivered through the channels, the substrate is rotated by a rotating stage (403), and the process is repeated to form arrays of polymers on the substrate. The method may be combined with light-directed methodologies.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(10)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-506561

第3部門第2区分

(13)公表日 平成7年(1995)7月20日

(51)Int.Cl.
C 07K 1/04
C 07H 21/04
C 07K 5/103
5/107
7/06 ZNA 8318-4H

識別記号 庁内整理番号 F I

審査請求 未請求 予審査請求 有 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-509567
(22)出願日 平成4年(1992)11月20日
(23)審査文提出日 平成6年(1994)5月23日
(24)国際出願番号 PCT/US92/10183
(25)国際公開番号 WO93/09668
(26)国際公開日 平成5年(1993)5月27日
(31)優先権主張番号 796.243
(32)優先日 1991年11月22日
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 874.849
(32)優先日 1992年4月24日
(33)優先権主張国 米国(US)

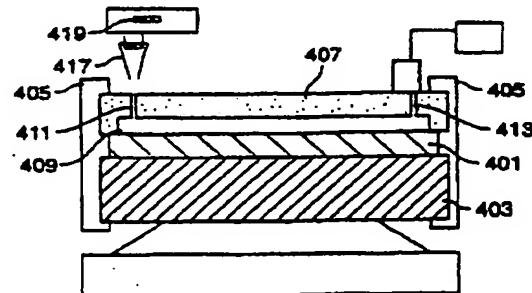
(71)出願人 アフィマックス テクノロジーズ ナーム
ロゼ フェンノートシャップ
オランダ領アンチル、クラカオ、デ リュ
イデルカゼ62
(72)発明者 ウィンクラー、ジェイムス エル
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94306,
パロ アルト、アッシュ ストリート
2140
(72)発明者 フォダー、スティーブン ピー、エー、
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94303,
パロ アルト、ネイサン ウェイ 3863
(74)代理人 弁理士 石田 敏 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ポリマー合成に対する組合わせの戦略

(57)【要約】

基板(401)上にポリマーの大きなアレーを形成する方法と装置。本発明の好ましい態様では、基板(401)を、チャネル(409)を有するチャネルブロック(407)と接触させる。選択された試薬を上記チャネルを通じて送り込み、基板を回転台(403)で回転させ、次いでこの工程を繰返して基板上にポリマーのアレーを形成させる。この方法は光による方法を組合わせることができる。



請求の範囲

1. 被膜の過式された領域を有する表面からなる單一の高板上に、多様なモノマー配列を有するポリマーを形成する方法であって；下記ステップ；すなわち

(a) 前記表面に接触して複数のチャネルを形成し、そのチャネルは少なくとも部分的に、前記の過式された領域の部分によって形成された壁を有し；

(b) 過式されたモノマーを前記チャネルに入れ、前記の過式された領域の前記部分においてポリマーを合成し、前記の過式された領域の前記部分は前記の過式された領域中の少なくとも一つの他の領域内のポリマーと異なるモノマーの配列を有するポリマーを有し；次いで

(c) 前記の過式された領域の第二の部分にそって形成された前記チャネルについてステップ(a)と(b)を繰返す；

ステップからなる方法。

2. 複数のチャネルを形成する前記ステップが、前記表面に接触してチャネルブロックを配置するステップからなり、前記チャネルブロックが、複数の端、複数の壁および前記フローチャネルを少なくとも部分的に形成する前記表面を有している請求の範囲第1項記載の方法。

3. 過式された試薬を前記チャネル中に入れるステップが、下記のステップ；すなわち

少なくとも第一チャネルの活性部位から保護基を除き；

第一モノマーを、前記の少なくとも第一チャネルを通じて、挿入させ、前記第一モノマーが保護基を有し、前記第一モノマーを前記第一チャネルの前記活性部位に結合させ；

少なくとも第二チャネルの前記活性部位から保護基を除きし、前記第二チャネルの少なくとも部分が、前記第一チャネルが接触している前記基板の部分に重なり；次いで

第二モノマーを前記の少なくとも第二チャネルを通じて挿入させ、前記第二モノマーを前記第二チャネルの前記活性部位に結合させ；

ステップからなる請求の範囲第1項記載の方法。

4. 前記ポリマーを、受容体との結合アフィニティについてスクリーニングするステップをさらに有する請求の範囲第1項記載の方法。

5. 少なくとも10種の異なるポリマーを前記表面に生成させる請求の範囲第1項記載の方法。

6. 少なくとも1,000種の異なるポリマーを前記表面に生成させる請求の範囲第1項記載の方法。

7. 少なくとも10,000種の異なるポリマーを前記表面に生成させる請求の範囲第1項記載の方法。

8. 前記ポリマーがオリゴアクリレオチドおよびペプチドからなる群から選択される請求の範囲第1項記載の方法。

9. 前記の過式された領域が各々約10,000ミクロン²表面の面積を有する請求の範囲第1項記載の方法。

10. 挿入および挿入のステップがさらに、

チャネルブロックを、第一方向に、前記表面と接触させて配置し、次いで第一モノマーを有する物質を、前記チャネルブロックの少なくとも二つのチャネルを通じて入れ；

前記チャネルブロックおよび前記基板のうちの一方を、限りの地方に対して回転し；次いで

チャネルブロックを、第二方向に、前記表面と接触させて配置し、次いで第二モノマーを有する物質を、前記チャネルブロックの少

なくとも一つのチャネルを通じて入れる；

ステップを含んでいる請求の範囲第3項記載の方法。

11. 過式された試薬を前記チャネルに入れる前記ステップが、前記チャネルと液体で過式させてビペットを配置し；および前記過式された試薬を前記チャネルを通じて挿入する；

ことからなる請求の範囲第3項記載の方法。

12. ビペットを前記チャネルと液体で過式させて配置する前記ステップが、前記ビペットを、前記基板の前記表面に対して反対側の面上のオリフィスと接触させて配置するステップである請求の範囲第11項記載の方法。

13. ビペットを前記チャネルと液体で過式させて配置する前記ステップが、複数のビペットを、複数の前記チャネルと過式させて配置し、次いで異なる試薬を少なくとも二つの前記チャネルを通じて挿入させるステップである請求の範囲第11項記載の方法。

14. 前記表面のバルブのアレーを形成して液体が前記表面の所要の場所に導入可能になり、次いで前記バルブを過式的に作動させ次に前記の過式された試薬を形成されたチャネルを通じて挿入させるステップが先行している請求の範囲第1項記載の方法。

15. 前記基板の部分に光を照射して、光活性基が前記基板上の活性基から除去されるステップが先行している請求の範囲第1項記載の方法。

16. 前記の過式された光照射部分がストライプの形態であり、かつチャネルを形成する前記ステップが前記チャネルを前記ストライプの端部にそって形成することを含み、異なる試薬が前記チャネルの少なくとも一部の中に入れられる請求の範囲第15項記載の方法。

17. 第一の高板の表面に複数のビペットの配列を形成する方法であって；下記のステップすなわち

(a) 前記基板を、第一方向に、複数のチャネルを有するチャネルブロックと接続させて配置し；

(b) 少なくとも第一アミノ酸を、少なくとも一つの前記チャネルを通じて挿入させ、前記第一アミノ酸を前記表面の部分にカップリングさせ；

(c) 少なくとも第二アミノ酸を、少なくとも一つの前記チャネルを通じて挿入させ、前記第二アミノ酸を前記表面の部分にカップリングさせ；

(d) 前記チャネルブロックを前記基板に対して回転させ、次いで前記基板を再び前記チャネルブロックと接続させて配置し；

(e) 第三アミノ酸を少なくとも一つの前記チャネルを通じて挿入させて前記表面に少なくとも第一と第二のペプチド配列を形成し；次いで

(f) 第四アミノ酸を少なくとも一つの前記チャネルを通じて挿入させて前記表面に少なくとも第三と第四のペプチド配列を形成する；

ステップからなる方法。

18. 基板；

複数の液を備えたチャネルブロック；

前記チャネルブロックを前記基板と結合させて保持する手段；

前記チャネルブロックおよび前記基板のうちの一方を、限りの地方に対して平行移動させる手段；および

過式された試薬を前記液に挿入する手段；

からなる多様なポリマー配列を形成するのに用いるキット。

19. 前記基板が活性部位の保護基を有する請求の範囲第16項記載のキット。

20. さらに、前記保護基を除去するのに用いる脱保護物質を有す

る請求の範囲第10項記載のキット。

31. 前記袋が前記チャネルブロックの孔に挿入され、前記孔が前記基板の背面を通って延びている請求の範囲第10項記載のキット。

32. さらに、前記基板の選択された部分に先を順序して前記基板上の保護膜を除去する手段を有し、前記保護膜は先に露出されると前記基板上の活性部位から除去される請求の範囲第10項記載のキット。

33. 先を順序して前記手段が先端と先マスクを有し、前記先マスクが前記先を通過しない領域および前記先を通過する領域を有する請求の範囲第22項記載のキット。

34. 前記注入手段がビペッタからなる請求の範囲第10項記載のキット。

35. 前記ビペッタが複数のビペットからなり、各ビペットが前記袋の異なる一つに取付けられている請求の範囲第24項記載のキット。

36. 単一の基板上で複数の反応を行う装置であつて：

単一の基板上に存在し、各々別個の反応を行うことができる少なくとも約100箇の反応領域；

一つ以上の反応物を一つ以上の反応領域に通り込む手段；および少なくともいくつかの反応物が少なくともいくつかの反応領域と接触するのを防止する手段；

を有する装置。

37. 基板が複数の表面を有し、反応が前記複数内に保持されている請求の範囲第26項記載の基盤。

38. 一つ以上の反応物を通り込む手段が基板に接続しているチャネルブロックのフローチャネルであり、および少なくともいくつかの反応物を閉じこめている手段がフローチャネルの壁である請求の範囲第26項記載の装置。

39. 少なくともいくつかの反応物を閉じこめている手段が基板の表面上の防水性層である請求の範囲第26項記載の装置。

40. 内部に異なる化合物を有する約100箇より多い反応領域；および

反応領域を固みかつ防水性が反応領域より高い閉じこめ領域；を有する基板。

41. 閉じこめ領域が防水性保護膜を有する請求の範囲第30項記載の基板。

42. 保護膜が充分弾性である請求の範囲第31項記載の基板。

43. 反応領域がチャネルを形成する請求の範囲第30項記載の基板。

44. 基板が約1000箇より多い反応領域を有する請求の範囲第30項記載の基板。

45. 閉じこめ領域に覆され、この領域より一つ以上のモノマー溶液によって構成される複数の反応領域を有する基板上に、多量なモノマー溶液を有する複数のポリマーを形成する方法であつて：

一つ以上のモノマー溶液を單に第一反応領域に入れて第一モノマー配列を有する第一ポリマーを形成し、そのモノマー溶液は同じじこめ領域によって第一反応領域に閉じこめられ；次いで

一つ以上のモノマー溶液を單に第二反応領域に入れて第二モノマー配列を有する第二ポリマーを形成し、そのモノマー溶液は同じじこめ領域によって第二反応領域に閉じこめられている；ことからなる方法。

46. モノマー溶液を第一反応領域に入れるステップが、ビペットを基板に対して移動し次いで少なくとも一つのモノマー溶液を第一反応領域に導入することからなる請求の範囲第35項記載の方法。

47. さらに、過剰されたモノマーを第一ポリマーと第二ポリマーにカップリングさせた後、モノマー溶液を、第一反応領域と第二反

応領域から定期的に除去するステップを有する請求の範囲第35項記載の方法。

48. 第一モノマーを第一反応領域にカップリングさせ次いで第二モノマーを第二反応領域にカップリングさせ、その後過剰のモノマーを、第一反応領域および第二反応領域に入れてカップリングさせる請求の範囲第35項記載の方法。

49. モノマー溶液を、電気泳動ポンプ、ビペットおよび荷電溶液ディスペンサーからなる導管から選択されるディスペンサーによって第一反応領域と第二反応領域に入れる請求の範囲第35項記載の方法。

50. 第一基板上の、複数の反応領域を有する化合物の非相間アレーを変換する方法であつて；下記のステップすなわち

第一群の反応領域と第二群の反応領域を活性化；

第一反応物を第一群の反応領域に通りこむが第二群の反応領域には通りこまず；

第一反応物を第一群の反応領域で反応させて第一非相間アレーを第二非相間アレーに変換し、その非相間アレーが約100箇を越える別個の反応領域を有する；

ステップからなる方法。

51. さらに、第一群の反応領域を第二群の反応領域から隔離するステップを有する請求の範囲第40項記載の方法。

52. 第一群の反応領域を、チャネルブロックを基板に接続させて配置することによって隔離する請求の範囲第41項記載の方法。

53. 第一群の反応領域を、基板上の壁によって第二群の反応領域から隔離する請求の範囲第40項記載の方法。

54. 基板が、壁によって互いに隔壁された反応領域を通過する一端の流れを有する請求の範囲第43項記載の方法。

55. 第一群の反応領域を、基板上の一つ以上の非隔壁領域によつ

て第二群の反応領域から隔離する請求の範囲第40項記載の方法。

56. 両相間アレーが約1000箇を越える別個の反応領域を有する請求の範囲第40項記載の方法。

57. さらに、下記のステップ：すなわち

第二反応物を第二群の反応領域に通りこむが第一群の反応領域には通りこまず；

第二反応物を第二群の反応領域で反応させ；

第三群の反応領域を活性化させ、その第三群は第一群の反応領域と共通のいくつかの反応領域を有し；

反応物を第三群の反応領域に通りこむが第二群の反応領域には通りこまず；そして

反応を第三群の反応領域で起こさせる；

ステップを有する、請求の範囲第40項記載の方法。

明細書

ポリマー合成に対する組合せの技術

発明の背景

本願は米国特許出願第 700,243 号 (1991年11月22日付け出願) および米国特許出願 874,843 号 (1992年4月24日付け出願) に提出する出願であり、そしてこの両出願はすべての目的のために本願に使用するものである。

本発明はポリマーの合成とスクリーニングの技術分野に関する。さらに具体的に述べると、本発明は一つの実験装置において、多様なポリマー配列のアレー (array) の改良合成法と改良合成装置を提供するものである。本発明の特徴の意義によって、ペプチドまたはオリゴスクレオチドのような多様なポリマー配列の合成方法が提供される。この多様ポリマー配列は、例えば組合アフィニティーを決定するためのスクリーニング試験に用いることができる。

ペプチド配列のような所望のポリマー配列の合成方法は出版技術分野では公知である。オリゴスクレオチドの合成方法は例えば *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, Gait 編集, IRL Press 社 Oxford 1984 年に見られる。なおこの文献はすべての目的のために全般を本願に使用するものである。いわゆる "メリフィールド" の固相ペプチド合成法は何年もの開発過程に利用されており、Harrington, J. Am. Chem. Soc., 85巻, 2149~2154 頁、1963年に報告されている。なおこの文献はすべての目的のために本願に使用するものである。固相合成法はいくつかのペプチド配列を例えば多様の "ピン" 上に合成するのに利用されている (例えば Geyser ら、J. Inorg. Neth., 192巻, 259~274 頁、1987 年参照)。なおこの文献は

すべての目的のため本願に使用するものである)。他の固相法としては、例えばカラム内に支持された異なるセルロースディスク上に多様なペプチド配列を合成する方法がある (Prest らおよび Doring, Tetrahedron, 44巻, 3031~3049 頁、1988 年参照)。この文献はすべての目的のため本願に使用する)。さらに他の固相法は Shaili の米国特許第 4,788,502 号および国際特許公開第 WO88/04426 号 (Sealtite, 発明者) に記載されている。

上記の各方法は、ポリマーの比較的高密度のアレーしか対応しない。例えば Geyser らの上記文献に記載されている方法は、標準の微量滴定用プレートの寸法で周囲を塗いたピン上に多様のポリマーを生成するのに限定されている。

ペプチド、オリゴスクレオチドなどのポリマー配列の大まかなアレーを短時間に複数する改良法が考案されている。特に注目すべきのは Pirrung らの米国特許第 5,121,884 号 (また PCT 特許公開第 WO90/15070 号参照) および Peter ら、PCT 特許公開第 WO92/10002 号であり (これらの文献はすべて本願に使用する)、例えば光による合成法を用いてペプチドなどのポリマー配列の大まかなアレーを形成する方法が開示されている (Peter ら、Science, 251巻, 767~777 頁、1991 年も参照)。この文献もすべての目的のために本願に使用するものである)。

ポリマーアレーの合成を自動化するある種の研究が行われている。例えば Southern, PCT 特許公開第 WO90/10977 号には、通常のペンプロッタ (pen plotter) を使って 3 層のモノマーを、基板上の 12 の試験の場所に地図させることが記載されている。これらのモノマーは次に反応して、各々 12 個のモノマーの長さの 3 層のポリマーを生成した。また上記 Southern の出願には、基板上にモノマーを地図させるのにインクジェットプリンタを使用する可能性も記載されて

いる。さらに先に引用した Peter らの PCT 特許には、VLSPS (重複表面) の方法を行うのにコンピュータ制御システムを使用する複数の方法が記載されている。この方法を用いると、ポリマーの一つの表面側面アレーが、多様の反応面における同時にカッティングによって、異なる表面側面のアレーに変換される。この方法は一般に "組合せの (combinatorial)" 合成法と呼ばれている。

VLSPS 法はかなり成功した。しかし場合によっては、先を活性化因子として使用しないかまたは先だけを使用するのではないか別の / 通知のポリマー配列合成法が要望されている。

発明の目的

本発明は多様ペプチドおよび多様オリゴスクレオチドのような多様ポリマー配列の高密度アレーを合成する方法と装置を提供するものである。さらに、本発明は化合物の利用可能なライブラリーを基板の特定の位置に通り込む (および場合によっては固定化する) 方法と装置を提供するものである。好ましい実験装置では、各層のモノマーなどの反応物を單一の基板上の多様の反応部位に通り込み、そこでこれら反応物を平行して反応させる。

本発明の好ましい実験装置によれば、一連のチャネル、筒またはスポットが基板上または基板に接続して形成される。試薬は、チャネル、筒またはスポットを通じて選択的に投げられるかまたはこれらチャネルなどの中に地図され、異なる化合物を含有するアレーを形成し、そしていくつかの実験装置では基板上の選択された場所にいくつかのクラスの化合物を含有するアレーを形成する。

本発明の第一の特別の実験では、その表面に筒のような一連のチャネルを有するブロックが利用される。そのブロックは接続体化されたガラスなどの基板と接続させて配置される。第一ステップでは

ピペットなどの通り込み装置を用いて、選択された試薬をチャネルに接続された一連の開口の一つ以上に投入させるかまたは試薬をチャネル内に直接入れ、チャネルを第一試薬で満たして基板をストライプし (stripe)、第一層のモノマーをそれにカッティングさせる。第一層のモノマーは周期である必要はない。例えばモノマー A は第一層のチャネル内に入れてもよく、モノマー B は第二層のチャネル内に入れてもよくおよびモノマー C は第三層のチャネル内に入れてよい。これらのチャネルには、その数いくつかの実験装置では最初の試薬を加え、追加のモノマーを第一層のモノマーにカッティングさせる。次にプロックは平行移動させるかまたは回転させて再び基板上に置き、この工程を第二の試薬で繰り返し、第二層のモノマーを基板の異なる領域にカッティングさせる。この工程を、所要の配列と長さのポリマーの多様な組合せが基板の上に形成されるまで繰り返す。この工程によって、ペプチドまたはオリゴスクレオチドのような多様なモノマー配列を有する多様のポリマーが基板上の既存の場所に形成される。

本発明の第二の実験では、一連の微小チャネルまたは微小筒が基板上、微小パルプの適切なアレーにそって形成される。これらのチャネルとパルプは開通体化された表面に選択された試薬を供給させるのに使用される。微小パルプは、肯定のカッティングステップに対してどのチャネルを開くかを決定するのに使用する。

したがって、本発明は、一つの実験装置として、第一の基板すなわち表面に複数の基板された領域を有する基板に多様なポリマー配列を形成する方法を提供するものである。この方法は次のようなステップで構成されている。すなわち、前記表面に接続して複数のチャネルを形成し、そしてこれらのチャネルは少なくとも部分的に、開通の選択された領域の一端で形成された壁を有し；次いでチャネル

ル中に選択された試験を入れて、選択された領域の部分でポリマー配列を合成し、そしてその選択された領域の部分は、少なくとも一つの他の選択された領域内のポリマーとは異なるモノマーの配列を有するポリマーを合成しているステップで構成されている。別の実施形態では、チャネルまたは筒形 자체が選択された反応領域を形成している。例えばその基板は一連の隣接する平行なチャネルであり、各々がその中に反応部位をもっている。

本発明は、第三の実施形態として、不活性領域によって互いに分離された不活性反応領域のアレーを有する基板を提供するものである。一つの実施形態では、第一モノマーの溶液を、適切に初期体化された基板の第一組の反応領域上にスポット (spot) させる。次に、第二モノマーの溶液を第二組の領域上にスポットさせ、次いで第三モノマーの溶液を第三組の領域上にスポットさせ、これを順序に並びて多数の領域各々に一つの種のモノマーを配置する。これらのモノマーを基板表面と反応させ、次にその基板を洗浄して、新しいセットのモノマーとの反応に備える。反応領域とモノマー溶液の各層のグループ分けを行い上記のステップを繰り返すことによって、長さとモノマーの配列を制御された二重体、三重体および大ポリマーが製造される。別の実施形態では、アレーのポリマーなどの化合物が完全な形として領域内に取り込まれ、そのため上記のポリマー合成のステップは不要である。

好みの実施形態では、基板の表面上の個数の反応領域は、調節する反応領域間で反応物が転移するのを防止する非活性領域のような閉じこめ領域で囲まれている。したがって一つの領域内の反応物は、他の領域に投入することはできず、その他の領域の反応を開始することはない。ある好みの実施形態では、アレーの領域は、光反応性の防水性保護基を含むする基板表面に選択的に光を照射する

ことによって形成される。表面に光が照射された領域の防水性保護基は除去され、反応領域が形成される。水溶液などの極性反応物の溶液を反応領域内に導入させると、その溶液は、基板面に対して比較的大きなめれ角を有するので、溶液をせき止めることによって、測定領域へ流入しないよう保証することができる。

本発明の特性と利点は、本明細書の後述の部分と單行圖面を参照することによって一層よく理解できるであろう。

圖面の簡単な説明

図1は本発明を示す一般構造である：

図2は各種ポリマーのアレーを合成する際に用われる処理ステップを示す流れ図である：

図3は焼却されたポリマーのアレーのマッピングである：

図4a～4cは20個のアミノ酸の基本組合せから8400万のペプチドを合成するのに用いる六つのプロセスステップにおけるチャネルのブロック配置の配列を示す：

図5aはポリマー配列のアレーを合成するのに用いる装置の第一実施形態の平面図であり、図5bは同実施形態の断面図である：

図6aはチャネルブロックに直接させて基板を支持するのに用いる圧力チャッパーを備えた実施形態の断面図である：

図7aと7bは二つの異なる“羅列アレー (lanned array)” のチャネルブロックの2種の平面図である：

図8は本発明の一つの実施形態によるチャネルブロックおよび付属駆動口の詳細断面図である：

図9はチャネルブロックの駆動口の詳細断面図である：

図10はカップリング化合物と試薬をフローセルに送り込むのに用いる駆動システムの概要である：

図11aと11bは一つのチャネルブロックからもう一つのチャネルブロックに基板を移すのに用いる装置を示す。

図12は多チャネルの組合せ装置の構造である：

図13aと13bはチャネルブロック内の液の別の配置を示す：

図14は本発明のいくつかの防水性基を製造するのに用いる反応場を示す図式である：

図15aと15bは微小バルブ装置を示す：

図16aと16bは本発明の別の実施形態を示す：

図17は電光散乱に選択された基板について予想される電光強度のマッピングである。

好みの実施形態の説明

目 次

- I. 用語の説明
- II. 一般事項
- III. 試薬の機械的通り込み法
- IV. 駆動チャネルの実施形態
- V. スポッティングの実施形態
- VI. 別の実施形態
- VII. 実施例
- A. 選択試験
- B. TGFEL の形成
- C. 100 ミクロンのチャネルブロック
- D. チャネルマトリックスのハイブリッド形成検定
- E. 総 論

1. 用語の説明

下記の用語は、本願で用いられる場合以下の一般的な意味をもつ

ているものとする。

1. リガンド：リガンドは受容体によって認識される分子である。本発明によって試験することができるリガンドの例としては、限定されないが、細胞膜受容体に対するアゴニストとアンタゴニスト、毒素と毒液、ウイルスのエピトープ、ホルモン、オビエート、ステロイド、ペプチド、酵素の基質、核酸子、蛋白質、レクチン、糖、オリゴヌクレオチド、核酸、オリゴ糖およびタンパク質がある。

2. モノマー：モノマーは小分子のセットのメンバーであり、その小分子は共に連結しているかまたは連結可能で二つ以上のメンバーで構成されたポリマーまたは化合物を生成する。モノマーのセットとしては、限定されないが、例えば通常のL-アミノ酸のセット、D-アミノ酸のセット、合成およびノーマーまたは天然のアミノ酸のセット、スクレオチドのセットおよびペントースとヘキソースのセットがある。ポリマー内のモノマーの特定の定序 (ordering) は本願ではポリマーの“配列”と呼ぶ。本願で用いる場合、モノマーという用語はポリマーの合成に用いる基本セットのメンバーを意味する。例えば、20個の天冬酸のL-アミノ酸の二重体はポリペプチドを合成するのに用いる400個のモノマーの基本セットを形成する。異なる基本セットのモノマーが、ポリマー合成のその後に続くステップで使用できる。さらにこれらのセットは色々、構成されたメンバーを含むし、このメンバーは合成後連結される。本発明は、本願では主として、アミノ酸のようなモノマーの配列を有する分子の製造について説明されるが、他のポリマーを製造する場合にも容易に適用することができる。このようなポリマーとしては例えば、核酸、多糖、リン脂質、ならびにL-アミノ酸、D-アミノ酸もしくはD-Lアミノ酸を含有するペプチドの底盤および環式のポリマー；上記のもののいずれかに公知の基剤が共有結合しているヘテロポリマー；

ポリスクリオテド；ポリクレタン；ポリエステル；ポリカーボネート；ポリ尿素；ポリアミド；ポリエチレンイミン；ポリアオーリンスルフィド；ポリシロキサン；ポリイミド；ポリアセテートなどのポリマーがあるが、本願の関係を見れば明らかになるであろう。上記のポリマーは、異なるモノマー配列を有するポリマーが基板の表面形成された異なる領域に形成されると、“多層”ポリマーになる。ポリマーの端化物およびポリマーのポリマー型転移は、“POLYMER REVERSAL ON SOLID SURFACES”という名称で1991年11月22日付けで出版された同時特許出願の米国特許願第 788,787号に開示されている。なおこの文献はすべての目的のために本願に使用するものである。

3. ペプチド：ペプチドは、モノマーが二アミノ酸でありそしてアミド結合で連結されているポリマーであり、ポリペプチドとも呼ばれる。アミノ酸は L-光学異性体または D-光学異性体でもよい。ペプチドは 2 個以上のアミノ酸モノマーの反復であり、20 個を超えるアミノ酸モノマーの反復の組合が多い。アミノ酸については標準の略語が使用される（例えばプロリンに対しては P を用いる）。これらの略語は Eltryer, Biochemistry, 第 3 版, 1988 年に記載されている。なおこの文献はすべての目的のために本願に使用するものである。

4. 受容体：リガンドに対してアフィニティーにもつて分子である。受容体は天然産または人造の分子である。これらの分子は、その変化の状態または他の種との結合体として利用することができる。受容体は、結合メンバーに、直接にまたは特定の結合部位によって、共有結合または非共有結合によって結合することができる。本発明で利用できる受容体の例としては、固定されないが、抗体、細胞膜受容体、特定の抗原決定基と反応性のモノクローナル抗体と

抗血清、ウイルス、細胞、酵母、ポリスクリオテド、核酸、ペプチド、糖分子、レクチン、糖、多糖、細胞膜などおよび細胞小器官がある。受容体は、曲線技術分野では抗リガンドと呼ばれることがある。受容体という用語は本願で用いる場合、意味の差は全くない。“リガンド・受容体の対 (Ligand Receptor Pair) ” は二つの分子が分子の間接によって結合して複合体を形成する場合に用いられる。

本発明によって試験することができる受容体の具体例としては以下のものがある。

a) 微生物の受容体：微生物の生存に必須の特定のタンパク質もしくは酵素のような微生物受容体に結合するリガンドを確認することは、新しいクラスの抗生物質を発見するのに有用な手段であろう。特に菌群があるのは、現在使用中の抗生物質に対して耐性で自己活性性の虫草、環状および細胞に対する抗生物質である。

b) 蛋白：例えば受容体は特種伝達物質の部分に固有する蛋白のような酵素の結合部位をもっている場合がある。この酵素の受容体に対するリガンドが特種伝達物質を分解する酵素の作用を抑制するのを確認することは特種酵素伝達の酵素の治療に使用できる薬剤を開発するのに有用である。

c) 抗体：例えば本発明は、回路の抵抗のエピトープと結合するリガンド結合部位を有する、抗体分子の受容体を試験するのに有用である。抗原エピトープに類似している配列が決定されると、免疫原が一つ以上のかどうか配列に基づいてタクチンが開発されるようになるか、または例えば自己免疫疾患に対する開拓的疾患または治療に有用な化合物（例えば“自己”抗体の結合を遮断することによる）が開発されるようになる。

d) 核酸：核酸の配列を合成して、合成された配列に対して受容体として作用する DNA もしくは RNA の結合配列を創立することができます

5.

① 熱感ポリペプチド：一つ以上の反応物の一つ以上の反応への反応に固有する化学反応を発生できるポリマー群もしくは抗体である。このようなポリペプチドは一般に、少なくとも 1 個の反応物もしくは反応中間体に対して特異的な結合部位およびその結合部位の近くに特徴的な官能性を有し、構成された反応物はこの官能性によって修飾することができる。熱感ポリペプチドなどは例えば、PCT 特許願公開第 WO90/05748 号、同第 WO90/05749 号および同第 WO90/05755 号に記載されており、これらの文献はすべての目的のために本願に使用するものである。

1) ホルモン受容体：インシュリンや成長ホルモンに対する受容体のような受容体に対して高いアフィニティーで結合するリガンドを確認することは、例えば糖尿病患者が糖尿病の症状を緩和するためには医療しなければならない毎日の注射剤の入口による代替品または成長ホルモンの代替品を確認するのに有用である。ホルモン受容体の他の例としては血管収縮ホルモン受容体がある。そしてこれらの受容体に対するリガンドを確認すると、血圧を制御する薬剤が開発されるようになる。

2) オピエート受容体：脳内でオピエート受容体に結合するリガンドを確認することは、セルヒネおよび鎮痛薬剤の他中枢性代替品を開発するのに有用である。

3. 基板：開発または半導性の表面を有する材料である。多くの実験結果において、基板の少なくとも一つの表面は実質的に平坦であるが、いくつかの実験結果では、基板は、例えばウェル、浮き出た領域、エッティングを行ったトレンチなどで、異なるポリマーの合成領域を物理的に分離することが望ましい。いくつかの実験結果では、基板自体がウェル、トレンチ、波動領域などを備えており、これら

が合成領域の全体または一部を形成している。他の実験結果では、小ビーズが基板の表面上に供給され、ビーズ上に合成された化合物は合成が完了した後に放出される。

4. チャネルブロック：その表面に複数の開いたくぼんだ領域を有する材料である。その開いたくぼんだ領域は各種の微生物的形態をもつていてもよく、固定されないが球形、環形、蛇行形、螺旋形などがある。チャネルブロックは種々の方法で製造することができる。シリコンブロックのエッティング、ポリマーの形成もしくは圧縮などの方法がある。

5. 基盤：モノマー単位に結合され、次にモノマー単位から逐次的に発生され、例えば具体例のアミノ酸の場合のアミン基のような活性部位を基盤する物質である。微生物保護基の具体例は、Pedersen ら、PCT 特許願公開第 WO82/10082 号（すでに本願に使用されている）および 1992 年 11 月 2 日付けで出版された米国特許願第 5,150-68 号（代理人登録番号 1150-68、すべての目的のために本願に使用するものである）で考案されている。

6. 予め形成された領域 (predesigned region)：予め形成された領域は基板上の局部的な領域であり、選択されたポリマーを形成するのに用いられるか、用いられたかまたは用いるのを目的とする領域である。そしてあるいは本願では“反応”領域、“選択された”領域または単に“領域”と呼ばれる。この予め形成された領域は便利な形態を有し、例えば円形、長方形、梢円形、くじら形などがある。いくつかの実験結果ではそれ故に各割合のポリマー配列が合成される領域は約 1² より小さく、詳しくは 1 mm² より小さく、さらによくは 0.5 mm² より小さい。最も好ましい実験結果では、これらの領域は面積が約 10,000 μm² より小さくまたはより好ましくは 100 μm² より小さい。これらの領域の中で、本発明で合成されるボ

リマーは実質的に純品の形態で合成することが好ましい。

9. 実質的に純品：ポリマーは、他の予め形成された領域から区別する特性を示す場合、基板の予め形成された領域内で“実質的に純品”であると考えられる。一般に純度は、均一な配列の結果として、生物学的な活性もしくは活性によって測定される。かような特性は一般に選択されたリガンドまたは受容体と結合させる方法で測定される。その領域は、予め形成された領域内で優れた活性が美しい配列であるように充分に純品であることが好ましい。本発明の好ましい活性によれば、ポリマーは純度が少なくとも5%、好ましくは10%を超えて20%まで、さらに好ましくは80%を超えて90%まで、最も好ましくは95%を超える。そしてこの目的のための純度は、予め形成された領域内で形成された所要の配列を有するリガンド分子の数、予め形成された領域内で形成された分子の合計数に対する比率を意味する。

Ⅳ. 二段型

本発明は各層の所要に使用することができる。例えば、本発明は、合成の手段（例えばペプチド合成の手段）として、スクリーニング手段（例えば薬剤の活性について化合物のライブラリーをスクリーニングする場合の手段）として、または監視／診断の手段（例えば医学もしくは臨床の試験の手段）として使用することができる。一つの特定の実施態様で、本発明は被膜ベースの診断に用いられる。

合成の手段として本発明は、多段の異なるポリマー配列のアレーを形成する。好ましい実施態様では、本発明は、基板の選択された領域内に異なるペプチドまたはオリゴヌクレオチドのアレーを形成する。多様な配列をその上に形成されたかのような基板は、例えば、その多様な配列および抗体と抗原のような受容体の相互作用を評価するためのスクリーニング試験で使用することができる。例えば、

好ましい実施態様で、本発明は、ペプチドをスクリーニングして、もしもあれば、ペプチドの多様なセットのどれが受容体に対して強い結合アフィニティをもっているかを確認し、および最も好ましい実施態様では、問題の受容体に対する各種のペプチドの相対的な結合アフィニティを確認する。

上記の多様なポリマー配列は單一の基板上で合成することが好ましい。多様なポリマー配列を單一基板上に合成することによって、相対結合アフィニティのような特性を評価するための配列の組合が一層容易に行われる。例えばペプチド配列のアレー（または他の化合物のライブラリー）を評価して、受容体に対するペプチドの相対結合アフィニティを確認する場合は、基板全体と、したがってポリマー配列の全部もしくは一部は最初に標識をつけた受容体に対して暴露され同時に評価される。

いくつかの実施態様で、本発明は、合成化合物または天然産物の排出物の大きな収集物を局所化させ、場合によっては固定化するのに利用できる。かような方法では化合物は基板の予め形成された領域に導入される。上記の固定化された單一の化合物（または複数の化合物）と、化学ライブラリーまたは生物学的排出物のメンバーのような各種の試験品成物との反応を、上記ライブラリーもしくは排出物の各メンバーの小部分を、異なる領域に対して用いて試験する。所要の活性を同定するのに、組合検定法などの公知の方法を使用することができる。例えばヒト受容体の大きな収集物を、各領域内に一つづつ基板上に導入させてアレーを形成させる。次いで被膜／動物の排出物は、アレーの各層受容体に対する結合性についてスクリーニングされる。

本発明は、先に本願に援用した米国特許第 5,143,854 号に記載されている“光散射式 (light directed)” 方案と共通の特徴をもって

いる。上記米国特許第 5,143,854 号で考案されているこの光散射式方法は、基板の予め形成された領域を活性化し次にその基板を予め選択されたソノマー溶液と接触させることからなる方法である。予め形成された領域は、マスクを通して示される光源によって活性化することができる（無機酸塩の製造に用いられる等温干渉法の方法による）。基板の他の領域は、マスクによって光の直射が遮断されるので不活性のままである。したがって、光のバターンによって、基板のどの領域が与えられたソノマーと反応するか選択される。異なるセットの予め形成された領域を繰返し活性化し、異なるソノマー溶液を基板に接触させると、ポリマーの多様なアレーが基板上に形成される。初期、未反応のソノマーの溶液を基板から洗浄するよ

うな他のステップを必要な場合使用してもよい。

本発明では、機械的装置または物理的構造によって、与えられたソノマーと反応させるのに利用できる領域が形成される。いくつかの実施態様では、与えられたソノマー溶液が、基板の選択された少數の領域以外のいずれの領域にも接触しないよう遮断するため壁などのバリヤーが用いられる。他の実施態様では、導入されたソノマー（または他のもの）の量と基板の組成が、基板上の異なるソノマー溶液を分離する作用を行う。このことによって、異なるソノマーを同時に（またはほぼ同時に）異なる領域に送り込んでカッピングさせることができ、かつポリマーのアレーを形成するに必要な制御の洗浄などの反応ステップの数を減少させることができる。

さらに異なる活性化領域における反応条件は独立して制御することができる。したがって、反応物の濃度などのパラメータは、反応部位から反応部位へと独立して変えてその方法を最適化することができる。

本発明の別の好ましい実施態様では、先または他のアクチベーター

を、物理的構造とともに用いて反応領域を形成させる。例えば光線が、同時に基板の多層の領域を活性化し、次に機械的システムが平行して異なる領域にソノマー溶液を導入する。

Ⅴ. 試薬を機械的に送り込む方法

本発明の好ましい実施態様では、試薬は（1）予め形成された領域に形成されたチャネル内に導入させるかまたは（2）予め形成された領域に“スポットティング (spotting) を行う”ことによって基板に送り込まれる。しかし、他の方法を、スポットティングと組み合わせて利用してもよい。各々の場合、基板の所定の活性化領域は、ソノマー溶液が各層の反応部位に送り込まれる場合、他の領域から機械的に分離されている。

本発明の代表的な“フローチャンネル (flow channel)” 法は一般に次のように記述することができる。多様なポリマー配列は、基板の表面にフローチャンネルを形成し、該チャネルを通じて適切な試薬を吸引させるかまたは該チャネル内に適切な試薬を入れることによって、基板の選択された領域で合成される。例えばソノマー “A” を第一グループの選択された領域で基板に結合させねばならないと決定する。選択された領域のすべてまたは一部の中の基板の表面のすべてまたは一部は、例えば適切な試薬をチャネルのすべてまたはいくつかを通じて吸引させるかまたは基板全体を適切な試薬で洗浄することによって、結合を行うために活性化させる。基板の表面にチャネルブロックを置いた後、ソノマールを含有する試薬を、すべてのもしくはいくつかのチャネル内に入れる。これらのチャネルによって第一選択領域は液体接触を行い、その結果ソノマールが、第一選択領域において、基板に直接もしくは間接的に（リンクーを通じて）結合される。

次にモノマーBを第二の反応領域にカッティングをする。そしてこの領域のいくつかも第一反応領域中に含まれている場合がある。第二反応領域は、基板表面上のチャネルブロックの平行移動、回転もしくは回転；選択されたバルブの開閉；またはコレジスト層の比較によって、第二のフローチャネルで液体接触をしている。必要な場合、少なくとも第二領域を活性化するステップを実施する。その後、モノマーAを第二フローチャネルを通じて流入させるかまたは第二フローチャネル中に入れ、モノマーAを第二の反応された領域で結合させる。この特定の実施例では、表面のこの表面で基板に結合して生成した配列は例えばA、BおよびCである。この工程を繰り返し、基板上の既知の場所に所望の長さの配列の莫大なアレーを形成する。

基板を活性化した後、モノマーAはいくつかのチャネルを通じて流入させることができ、モノマーBは他のチャネルを通して流入させることができ、モノマーCはさらに他のチャネルを通して流入させることができる。この方法では、チャネルブロックを必要させねばならなくなるかまたは基板を洗净および／または再活性化しなければならなくなるまで、多くのまたはすべての反応領域をモノマーと反応させる。利用可能な反応領域の多くまたはすべてを同時に使用することによって、洗净と活性化のステップの回数を最少にすることができる。

本発明は図々の実施例で、チャネルを形成する別の方法または基板表面の一部を保護する別の方法を提供するものである。例えば、いくつかの実施例では、親水性もしくは防水性のコーティング（基板の性質による）のような保護コーティングを、時には、他の領域の反応物浓度による漏れを容易にする位置を含めて、基板の保護すべき部分を被って利用する。この方式では、流入溶液はさら

に、その特定表面以外を越えるのを防止される。

本発明の“スピッティング”の実施例はフローチャネルの実施例と似た同じ方法で実施することができる。例えばモノマーAは、予め適正に活性化された第一グループの反応領域に通り込んでカッティングさせることができる。その後モノマーBを第二グループの活性化反応領域に通り込んで反応させることができる。上記のフローチャネルの実施例と異なり、反応物は、比較的少量の反応物を通過した領域に（流入されるのではなく）直接接触をすることによって通り込まれる。いくつかのステップでは、勿論、基板表面の全体に溶液をスプレーするか別の方法でコートすることができる。好みの実施例では、ディスペンサーが領域から領域へと移動し、停止することによりモノマーを必要量だけ堆積させる。代謝的なディスペンサーは、モノマー溶液を基板に通り込むマイクロビペットおよびマイクロビペットの位置を基板に対して制御するロボット装置を備えている。他の実施例では、ディスペンサーは、一連の露盤、マニホールド、一連の噴嘴などを備え、その結果、各個の露盤を反応領域に同時に通り込むことができる。

II. フローチャネルの実施例

図1は本発明の一実施例を示す。この特定の実施例では、モノマーA、B、CおよびDのモノマーと二重体が基板の活性化された領域で接着される。この基板としては、生物学的、非生物学的、有機、無機またはこれらのいずれかの組合せの基板であり、粒子、ストランド、沈殿、ゲル、シート、管状物、球状物、容器、毛細管、パッド、スライス、フィルム、プレート、スライドなどとして存在している。基板は便利ないしの形態でもよく、例えば、ディスク形、円形、四角形、球形、円形などがある。基板は平面な形態が好みだが裏面が各種の別の表面形態であってもよい。例えば基板は合成が

起こる浮出した領域またはへこんだ領域をもっていてもよい。

基板とその表面は、本態に活性を実施するための支持体を形成している。これらのモノマーは、第一方向に基板上にもしくは基板に接続して形成もしくは配置されている第一フローチャネル流路x₁、x₂、x₃およびx₄、ならびに第二方向に基板上にもしくは基板に接続して形成もしくは配置されている第二フローチャネル流路y₁、y₂、y₃およびy₄を用いて接続される。第二フローチャネル流路は第一フローチャネル流路の少なくとも一端と交差する。これらのフローチャネルは、本態の他の部分で詳説に述べられている方法によって製造される。

最初、基板には、例えば洗净およびその表面に“リンカー”分子を任意に配置するなどのような一端以上の子供點滴を行なう。また基板は、各種の荷重基、ポリマーの一端を形成する共通のモノマー配列などを備えていてもよい。

その後、第一カッティングステップで、一つ以上のフローチャネルに第一モノマーAが供給され、そのモノマーは、フローチャネルが基板と接続している場所で、共有結合または他の方法で基板に（直接もしくは間接に）結合する。図1に示す特定の実施例では、フローチャネルx₁、x₂を用い、これらのチャネルに接続する基板の全長にそって、基板にモノマーAを結合させる。各カッティングステップは、いくつかの実施例では、図々のアブステップで構成されている。例えば各カッティングステップには、洗净、化学的活性化などを用いる一つ以上のアブステップが含まれている。

その後または同時に、図2に示すように、第二モノマーBが選択されたフローチャネルに供給され、モノマーBは、第二フローチャネルが接続している場所で基板に結合する。図2に示す特定の実施例ではモノマーBはチャネルx₃、x₄にそって接続される。モノ

マーAとBがそれらのそれぞれのフローチャネルを同時に流れると、二つのカッティングステップを同時にを行うのに單一のプロセスステップ（process step）しか必要でない。“プロセスステップ”という用語は本態で用いる場合、一つ以上のチャネルに一つ以上の試薬を注入することを意味する。“カッティングステップ（coupling step）”という用語はモノマーのポリマーへの付加を意味する。

その後プロセシングは、図2の流れ図に示す方式でモノマーCとDについて同様に繰り、モノマーCはフローチャネルy₁、y₂、y₃、y₄、y₅、y₆、y₇、y₈、y₉、y₁₀、y₁₁、y₁₂、y₁₃、y₁₄、y₁₅、y₁₆、y₁₇、y₁₈、y₁₉、y₂₀、y₂₁、y₂₂、y₂₃、y₂₄、y₂₅、y₂₆、y₂₇、y₂₈、y₂₉、y₃₀、y₃₁、y₃₂、y₃₃、y₃₄、y₃₅、y₃₆、y₃₇、y₃₈、y₃₉、y₄₀、y₄₁、y₄₂、y₄₃、y₄₄、y₄₅、y₄₆、y₄₇、y₄₈、y₄₉、y₅₀、y₅₁、y₅₂、y₅₃、y₅₄、y₅₅、y₅₆、y₅₇、y₅₈、y₅₉、y₆₀、y₆₁、y₆₂、y₆₃、y₆₄、y₆₅、y₆₆、y₆₇、y₆₈、y₆₉、y₇₀、y₇₁、y₇₂、y₇₃、y₇₄、y₇₅、y₇₆、y₇₇、y₇₈、y₇₉、y₈₀、y₈₁、y₈₂、y₈₃、y₈₄、y₈₅、y₈₆、y₈₇、y₈₈、y₈₉、y₉₀、y₉₁、y₉₂、y₉₃、y₉₄、y₉₅、y₉₆、y₉₇、y₉₈、y₉₉、y₁₀₀、y₁₀₁、y₁₀₂、y₁₀₃、y₁₀₄、y₁₀₅、y₁₀₆、y₁₀₇、y₁₀₈、y₁₀₉、y₁₁₀、y₁₁₁、y₁₁₂、y₁₁₃、y₁₁₄、y₁₁₅、y₁₁₆、y₁₁₇、y₁₁₈、y₁₁₉、y₁₂₀、y₁₂₁、y₁₂₂、y₁₂₃、y₁₂₄、y₁₂₅、y₁₂₆、y₁₂₇、y₁₂₈、y₁₂₉、y₁₃₀、y₁₃₁、y₁₃₂、y₁₃₃、y₁₃₄、y₁₃₅、y₁₃₆、y₁₃₇、y₁₃₈、y₁₃₉、y₁₄₀、y₁₄₁、y₁₄₂、y₁₄₃、y₁₄₄、y₁₄₅、y₁₄₆、y₁₄₇、y₁₄₈、y₁₄₉、y₁₅₀、y₁₅₁、y₁₅₂、y₁₅₃、y₁₅₄、y₁₅₅、y₁₅₆、y₁₅₇、y₁₅₈、y₁₅₉、y₁₆₀、y₁₆₁、y₁₆₂、y₁₆₃、y₁₆₄、y₁₆₅、y₁₆₆、y₁₆₇、y₁₆₈、y₁₆₉、y₁₇₀、y₁₇₁、y₁₇₂、y₁₇₃、y₁₇₄、y₁₇₅、y₁₇₆、y₁₇₇、y₁₇₈、y₁₇₉、y₁₈₀、y₁₈₁、y₁₈₂、y₁₈₃、y₁₈₄、y₁₈₅、y₁₈₆、y₁₈₇、y₁₈₈、y₁₈₉、y₁₉₀、y₁₉₁、y₁₉₂、y₁₉₃、y₁₉₄、y₁₉₅、y₁₉₆、y₁₉₇、y₁₉₈、y₁₉₉、y₂₀₀、y₂₀₁、y₂₀₂、y₂₀₃、y₂₀₄、y₂₀₅、y₂₀₆、y₂₀₇、y₂₀₈、y₂₀₉、y₂₁₀、y₂₁₁、y₂₁₂、y₂₁₃、y₂₁₄、y₂₁₅、y₂₁₆、y₂₁₇、y₂₁₈、y₂₁₉、y₂₂₀、y₂₂₁、y₂₂₂、y₂₂₃、y₂₂₄、y₂₂₅、y₂₂₆、y₂₂₇、y₂₂₈、y₂₂₉、y₂₃₀、y₂₃₁、y₂₃₂、y₂₃₃、y₂₃₄、y₂₃₅、y₂₃₆、y₂₃₇、y₂₃₈、y₂₃₉、y₂₄₀、y₂₄₁、y₂₄₂、y₂₄₃、y₂₄₄、y₂₄₅、y₂₄₆、y₂₄₇、y₂₄₈、y₂₄₉、y₂₅₀、y₂₅₁、y₂₅₂、y₂₅₃、y₂₅₄、y₂₅₅、y₂₅₆、y₂₅₇、y₂₅₈、y₂₅₉、y₂₆₀、y₂₆₁、y₂₆₂、y₂₆₃、y₂₆₄、y₂₆₅、y₂₆₆、y₂₆₇、y₂₆₈、y₂₆₉、y₂₇₀、y₂₇₁、y₂₇₂、y₂₇₃、y₂₇₄、y₂₇₅、y₂₇₆、y₂₇₇、y₂₇₈、y₂₇₉、y₂₈₀、y₂₈₁、y₂₈₂、y₂₈₃、y₂₈₄、y₂₈₅、y₂₈₆、y₂₈₇、y₂₈₈、y₂₈₉、y₂₉₀、y₂₉₁、y₂₉₂、y₂₉₃、y₂₉₄、y₂₉₅、y₂₉₆、y₂₉₇、y₂₉₈、y₂₉₉、y₃₀₀、y₃₀₁、y₃₀₂、y₃₀₃、y₃₀₄、y₃₀₅、y₃₀₆、y₃₀₇、y₃₀₈、y₃₀₉、y₃₁₀、y₃₁₁、y₃₁₂、y₃₁₃、y₃₁₄、y₃₁₅、y₃₁₆、y₃₁₇、y₃₁₈、y₃₁₉、y₃₂₀、y₃₂₁、y₃₂₂、y₃₂₃、y₃₂₄、y₃₂₅、y₃₂₆、y₃₂₇、y₃₂₈、y₃₂₉、y₃₃₀、y₃₃₁、y₃₃₂、y₃₃₃、y₃₃₄、y₃₃₅、y₃₃₆、y₃₃₇、y₃₃₈、y₃₃₉、y₃₄₀、y₃₄₁、y₃₄₂、y₃₄₃、y₃₄₄、y₃₄₅、y₃₄₆、y₃₄₇、y₃₄₈、y₃₄₉、y₃₅₀、y₃₅₁、y₃₅₂、y₃₅₃、y₃₅₄、y₃₅₅、y₃₅₆、y₃₅₇、y₃₅₈、y₃₅₉、y₃₆₀、y₃₆₁、y₃₆₂、y₃₆₃、y₃₆₄、y₃₆₅、y₃₆₆、y₃₆₇、y₃₆₈、y₃₆₉、y₃₇₀、y₃₇₁、y₃₇₂、y₃₇₃、y₃₇₄、y₃₇₅、y₃₇₆、y₃₇₇、y₃₇₈、y₃₇₉、y₃₈₀、y₃₈₁、y₃₈₂、y₃₈₃、y₃₈₄、y₃₈₅、y₃₈₆、y₃₈₇、y₃₈₈、y₃₈₉、y₃₉₀、y₃₉₁、y₃₉₂、y₃₉₃、y₃₉₄、y₃₉₅、y₃₉₆、y₃₉₇、y₃₉₈、y₃₉₉、y₄₀₀、y₄₀₁、y₄₀₂、y₄₀₃、y₄₀₄、y₄₀₅、y₄₀₆、y₄₀₇、y₄₀₈、y₄₀₉、y₄₁₀、y₄₁₁、y₄₁₂、y₄₁₃、y₄₁₄、y₄₁₅、y₄₁₆、y₄₁₇、y₄₁₈、y₄₁₉、y₄₂₀、y₄₂₁、y₄₂₂、y₄₂₃、y₄₂₄、y₄₂₅、y₄₂₆、y₄₂₇、y₄₂₈、y₄₂₉、y₄₃₀、y₄₃₁、y₄₃₂、y₄₃₃、y₄₃₄、y₄₃₅、y₄₃₆、y₄₃₇、y₄₃₈、y₄₃₉、y₄₄₀、y₄₄₁、y₄₄₂、y₄₄₃、y₄₄₄、y₄₄₅、y₄₄₆、y₄₄₇、y₄₄₈、y₄₄₉、y₄₅₀、y₄₅₁、y₄₅₂、y₄₅₃、y₄₅₄、y₄₅₅、y₄₅₆、y₄₅₇、y₄₅₈、y₄₅₉、y₄₆₀、y₄₆₁、y₄₆₂、y₄₆₃、y₄₆₄、y₄₆₅、y₄₆₆、y₄₆₇、y₄₆₈、y₄₆₉、y₄₇₀、y₄₇₁、y₄₇₂、y₄₇₃、y₄₇₄、y₄₇₅、y₄₇₆、y₄₇₇、y₄₇₈、y₄₇₉、y₄₈₀、y₄₈₁、y₄₈₂、y₄₈₃、y₄₈₄、y₄₈₅、y₄₈₆、y₄₈₇、y₄₈₈、y₄₈₉、y₄₉₀、y₄₉₁、y₄₉₂、y₄₉₃、y₄₉₄、y₄₉₅、y₄₉₆、y₄₉₇、y₄₉₈、y₄₉₉、y₅₀₀、y₅₀₁、y₅₀₂、y₅₀₃、y₅₀₄、y₅₀₅、y₅₀₆、y₅₀₇、y₅₀₈、y₅₀₉、y₅₁₀、y₅₁₁、y₅₁₂、y₅₁₃、y₅₁₄、y₅₁₅、y₅₁₆、y₅₁₇、y₅₁₈、y₅₁₉、y₅₂₀、y₅₂₁、y₅₂₂、y₅₂₃、y₅₂₄、y₅₂₅、y₅₂₆、y₅₂₇、y₅₂₈、y₅₂₉、y₅₃₀、y₅₃₁、y₅₃₂、y₅₃₃、y₅₃₄、y₅₃₅、y₅₃₆、y₅₃₇、y₅₃₈、y₅₃₉、y₅₄₀、y₅₄₁、y₅₄₂、y₅₄₃、y₅₄₄、y₅₄₅、y₅₄₆、y₅₄₇、y₅₄₈、y₅₄₉、y₅₅₀、y₅₅₁、y₅₅₂、y₅₅₃、y₅₅₄、y₅₅₅、y₅₅₆、y₅₅₇、y₅₅₈、y₅₅₉、y₅₆₀、y₅₆₁、y₅₆₂、y₅₆₃、y₅₆₄、y₅₆₅、y₅₆₆、y₅₆₇、y₅₆₈、y₅₆₉、y₅₇₀、y₅₇₁、y₅₇₂、y₅₇₃、y₅₇₄、y₅₇₅、y₅₇₆、y₅₇₇、y₅₇₈、y₅₇₉、y₅₈₀、y₅₈₁、y₅₈₂、y₅₈₃、y₅₈₄、y₅₈₅、y₅₈₆、y₅₈₇、y₅₈₈、y₅₈₉、y₅₉₀、y₅₉₁、y₅₉₂、y₅₉₃、y₅₉₄、y₅₉₅、y₅₉₆、y₅₉₇、y₅₉₈、y₅₉₉、y₆₀₀、y₆₀₁、y₆₀₂、y₆₀₃、y₆₀₄、y₆₀₅、y₆₀₆、y₆₀₇、y₆₀₈、y₆₀₉、y₆₁₀、y₆₁₁、y₆₁₂、y₆₁₃、y₆₁₄、y₆₁₅、y₆₁₆、y₆₁₇、y₆₁₈、y₆₁₉、y₆₂₀、y₆₂₁、y₆₂₂、y₆₂₃、y₆₂₄、y₆₂₅、y₆₂₆、y₆₂₇、y₆₂₈、y₆₂₉、y₆₃₀、y₆₃₁、y₆₃₂、y₆₃₃、y₆₃₄、y₆₃₅、y₆₃₆、y₆₃₇、y₆₃₈、y₆₃₉、y₆₄₀、y₆₄₁、y₆₄₂、y₆₄₃、y₆₄₄、y₆₄₅、y₆₄₆、y₆₄₇、y₆₄₈、y₆₄₉、y₆₅₀、y₆₅₁、y₆₅₂、y₆₅₃、y₆₅₄、y₆₅₅、y₆₅₆、y₆₅₇、y₆₅₈、y₆₅₉、y₆₆₀、y₆₆₁、y₆₆₂、y₆₆₃、y₆₆₄、y₆₆₅、y₆₆₆、y₆₆₇、y₆₆₈、y₆₆₉、y₆₇₀、y₆₇₁、y₆₇₂、y₆₇₃、y₆₇₄、y₆₇₅、y₆₇₆、y₆₇₇、y₆₇₈、y₆₇₉、y₆₈₀、y₆₈₁、y₆₈₂、y₆₈₃、y₆₈₄、y₆₈₅、y₆₈₆、y₆₈₇、y₆₈₈、y₆₈₉、y₆₉₀、y₆₉₁、y₆₉₂、y₆₉₃、y₆₉₄、y₆₉₅、y₆₉₆、y₆₉₇、y₆₉₈、y₆₉₉、y₇₀₀、y₇₀₁、y₇₀₂、y₇₀₃、y₇₀₄、y₇₀₅、y₇₀₆、y₇₀₇、y₇₀₈、y₇₀₉、y₇₁₀、y₇₁₁、y₇₁₂、y₇₁₃、y₇₁₄、y₇₁₅、y₇₁₆、y₇₁₇、y₇₁₈、y₇₁₉、y₇₂₀、y₇₂₁、y₇₂₂、y₇₂₃、y₇₂₄、y₇₂₅、y₇₂₆、y₇₂₇、y₇₂₈、y₇₂₉、y₇₃₀、y₇₃₁、y₇₃₂、y₇₃₃、y₇₃₄、y₇₃₅、y₇₃₆、y₇₃₇、y₇₃₈、y₇₃₉、y₇₄₀、y₇₄₁、y₇₄₂、y₇₄₃、y₇₄₄、y₇₄₅、y₇₄₆、y₇₄₇、y₇₄₈、y₇₄₉、y₇₅₀、y₇₅₁、y₇₅₂、y₇₅₃、y₇₅₄、y₇₅₅、y₇₅₆、y₇₅₇、y₇₅₈、y₇₅₉、y₇₆₀、y₇₆₁、y₇₆₂、y₇₆₃、y₇₆₄、y₇₆₅、y₇₆₆、y₇₆₇、y₇₆₈、y₇₆₉、y₇₇₀、y₇₇₁、y₇₇₂、y₇₇₃、y₇₇₄、y₇₇₅、y₇₇₆、y₇₇₇、y₇₇₈、y₇₇₉、y₇₈₀、y₇₈₁、y₇₈₂、y₇₈₃、y₇₈₄、y₇₈₅、y₇₈₆、y₇₈₇、y₇₈₈、y₇₈₉、y₇₉₀、y₇₉₁、y₇₉₂、y₇₉₃、y₇₉₄、y₇₉₅、y₇₉₆、y₇₉₇、y₇₉₈、y₇₉₉、y₈₀₀、y₈₀₁、y₈₀₂、y₈₀₃、y₈₀₄、y₈₀₅、y₈₀₆、y₈₀₇、y₈₀₈、y₈₀₉、y₈₁₀、y₈₁₁、y₈₁₂、y₈₁₃、y₈₁₄、y₈₁₅、y₈₁₆、y₈₁₇、y₈₁₈、y₈₁₉、y₈₂₀、y₈₂₁、y₈₂₂、y₈₂₃、y₈₂₄、y₈₂₅、y₈₂₆、y₈₂₇、y₈₂₈、y₈₂₉、y₈₃₀、y₈₃₁、y₈₃₂、y₈₃₃、y₈₃₄、y₈₃₅、y₈₃₆、y₈₃₇、y₈₃₈、y<

ち 86,000,000 個の基板を有し、わずか 8 回のプロセスステップで作ることができる。さらにこの方法は異なる層板をわずか 3 回しか必要としない。第一の層板は 20 本の平行なチャネルを有し、第二の層板は層が各々第一層板のチャネルの 1/20 の 400 本のチャネルを有し、そして第三の層板は層が各々第二層板のチャネルの 1/20 の 8000 本のチャネルをもっている。各層板は、二回のプロセスステップで、図 4 に示すように、各々他方に対して 90° の方向で使用する。第一の層板によって、層板は活性化され次いで 20 層のアミノ酸の基本セット（または他の 20 種のメンバーの基本セット）の各々の層板を成り立たせ、第一方向の、異なる予め形成されたストライプ上で反応させる。これは第一のプロセスステップであり、20 のカッピンググなわち結合のステップを含み、同時に実施することができる。次に基板全体を再び活性化し、第一層板を、第一方向に対して底角の第二方向に配置する（図 4a）。次いで 20 層のアミノ酸の層板を 20 層の新しい予め形成されたストライプにそって成り立たせる（このストライプは各々元のセットのストライプに対して底角である）。これらの二つの各プロセスステップにおいて、20 層の予め形成された層板（フローチャネルにそったストライプ）はまず活性化され、次いで個々のモノマーを接觸させると、合計 20 層のストライプは、次の活性化ステップが必要になるまで反応する。換言すれば、20 のカッピンググステップが平行に実施され、活性化ステップの必要回数が大きく減少する。

残りの四つのカッピンググステップは第二と第三の層板を使用する。第三と第四のプロセスステップ（図 4b）では 20 本のチャネルが各モノマーに充満され、第五と第六のプロセスステップ（図 4c）では 400 本のチャネルが各モノマーに充満される。最初の二つのステップの場合と同様に、基板全体が單一のプロセスステップ中に反

応を受ける。したがって、86,000,000 個のペプチド六量体の全ライブラーを製造するのにわずか 9 回のプロセスステップ（合計約 24 時間を要する）しか必要でない。異なる実施形態では、通り込みを制御する 8000 本のチャネルを有する單一の層板（例えば第 1 ラウンドでの 20 層の各アミノ酸に対する 400 チャネル）がわずか一回の層板ステップで六量体の全ライブラーを製造することができる。したがって本発明は多様なポリマーアレーを組んで基板に製造する方法を提供するものである。

図 5a と 5b は上記の合成ステップを実施するのに使用される装置の第一実施形態の詳細を示す。詳しく述べると図 5a は装置を平面図で示し、一方図 5b は装置を断面側面図で示す。図 5 に示す特定の実施形態では、基板 401 は記述ステージ 403 に取付けられ、かつクランプ 405 によってチャネルブロック 407 に対して保持されている。チャネルブロック 407 には、その中に、複数のチャネル 409 がストライプの形態でエッチングされている。各チャネルは流入口 411 と流出口 413 を備えている。紙圧膜 415 が一つ以上の流入口 413 に適用され、一方、ビベッタ 417 が操作可能にアーム 419 に取付けられ、静管 421 から選択された流入口 411 に選択された試薬を通り込む。

第二の好みしい実施形態の詳細は図 6～11 に示す。図 6 は、圧力チャンバー 101 内で、基板 111 に対して均一に分布する圧力によって、基板 111 を、チャネルブロック 109 に当接させて適正な位置に保持する装置を示す。加圧ガスをガス圧入口 103 から入れて、クランピング圧を与えて、基板を固定し、一方液体は液体流入口 115 からチャネル 123 を通じて注入させ次いで液体出口 117 から放出させる。圧力チャンバーハウジングの上方部分 105 と下方部分 105 はナット 121 とボルト 104 によってともに保持されている。圧力チャン

バーハウジングの部分をともに保持するのに、クランプのような他の手段も効能的である。

図 7a は本発明のチャネルブロックの好みしい構造の構成を示す。図 7a に示すように、液体通り込み部位 127, 128, 130, 132, 133, 135 やび 137 は反応領域 141 に亘るチャネルに接続されている。層板の位置を図 7b に比較するために示すが、図 7a では、反応領域におけるフローチャネルの方向が異方形のチャネルブロック上で 90° シフトしている。外部減圧ラインへの減圧口 143 と 148 が抜けられた結果、基板の位置は液体が表面中、維持される。

図 7a と 7b に示すチャネルは、島状路路に用いられるリード線のパターンに類似の方式で、チャネルブロック 139 上に “扇形チャネルアレー” を形成している。このことによって、反応領域におけるチャネルの密度が高いのに比べて、液体通り込み点間の距離が著しく増大している。ミンチ×ミンチの基板において、一般に空間の距離が、扇形の配置によって、少なくとも約 4 : 1 の比率で増大している。したがって反応領域におけるチャネルが 200 ミクロロン離れている場合、通り込み口は 0.8mm 離れさせることができる。

その距離距離は、通り込み口 127, 128 やび 131 について示すように通り込み口をずらすことによってさらに増大させることができる。このようにすることによって、少なくとも約 4 : 1 の比率でチャネルの距離をさらに増大することができる。したがって、200 ミクロロンの距離で反応領域のチャネルが離れている場合、扇形アレーをずらすことによって、通り込み口間の距離は 2.4mm になる。したがって液体は、反応領域のチャネルの高密度アレーに、標準の 1.6 mm のテフロン（聚偏二氯エチレン）のチューピングから通り込むことができる。追加の間隔が必要な場合には、基板の大きさを大きくし一方反応領域の大きさは維持する。

図 8 に示すように、液体通り込み口は、チャネルブロック上の位置決めプレート (stabilizing plate) 109 の直前の通孔から形成されている。この位置決めプレートは、薄壁バイレックスで製造することが好みしいが、圧力チャンバー内でクランプしている間、チャネルブロックに対して前述の一体性を与える。またこの位置決めプレートはチャネルブロックの流入口を形成し、通り込み口間またはチャネル間の距離を保たず手段も提供する。好みしい実施形態では、チャネルブロックのチャネル 123 は一層に被覆層がまたは封緘された材料であるウェーハ 106 で形成され、好みしくはエッチングされたシリコンまたは銀線に切削されたセラミックである。他の実施形態では、チャネルブロックは適切なポリマー材料から圧力成形または射出成形によって製造される。チャネルブロック被覆会体は開口のチャネルブロックのサブプレート 110 上に取付けられ、このサブプレートには真空ライン 112、液体通り込みライン 113 の流入口、液体放出ライン 117 の出口、およびプラグ末端 151 と 153 のくぼんだ部分が抜けられている。この後蓋によって、基板はチャネルブロックの上面に対してクランプすることができる（図 9 の実施形態に示すように紙圧または加圧のガスによる）、一方液体は下から入り下から放出する。サブプレートは、ステンレス鋼またはアノード酸化アルミニウム（アルマイト）のような堅牢な材料で製造することが好みしい。

個々の装置配管の接続部は各チャネルについて、図 9 に示すように製造することができる。プラグ末端 151 には、円筒形の上面が抜けられ、その上面はバイレックス管の位置決めプレート 109 の円筒形凹部 118 と併合している。またプラグ末端 151 は円筒形の下面を有し、この下面はサブプレート 110 の円筒形凹部 118 と併合している。このサブプレートと位置決めプレートは、ボルト 114 とねじ付

を挿入部分 113、または他の適切な組合手段によってともに保持されている。

図10は本発明の好ましい装置の液体流れ図を示す。圧力はポイント35 (P1) とポイント31 (P2)において測定されて、圧力低下 (P1-P2) が装置の両端面で検出される。活性化されたモノマーのようなカップリングする化合物は試験31、32および33から供給される。追加の試験面は試験15、17および19から供給される。勿論、図10に示すモノマーとカップリング試験の順序は、可操作がある一層大きなシリーズの順序の代表例である。該試験とカップリング化合物はノード (node) 27、28および29で混合され次いでチャネルブロック 139に導入される。適切な試験とカップリング化合物の混合はノードのバルブによって制御され、またこれらのバルブは電子制御器23によって順に制御される。基板の両端にわたって供給された排出液はライン35によって放出される。

図10に示す装置は、ごく少數の変数を調整することによって全チャネルを平行に制御することができる。例えば、P1とP2を固定することによって、全チャネルの両端面の圧力勾配が同時に一定に維持される。したがって、全チャネルの流量は、フローチャネルの断面積と液体のレオロジー特性によってきまる。チャネルは開口部が丸でありかつカップリング化合物は一概に單一端面による側面溶出として供給されるので、丸一の流量が全チャネルにわたって得られる。この装置の場合、全チャネルでのカップリング時間は、この装置の両端面の圧力勾配を単に調整することによって同時に変えができる。この装置のバルブは、制御器23からの單一の電子出力によって制御することが好ましい。

図7に示す柔軟チャネルアレー構造は、化学合成中に統合して実施するプロセスステップに用いる二つの別個のチャネルブロックを示

す。一方のブロックは固体基板上の水平アレーを形成し、他方のブロックは垂直アレーを形成する。化学化合物の交差する網列と網列のマトリックスを作製するために、固体基板は複数のプロセスステップ中に、一つのブロックから他方のブロックへと移動させる。多くの実験は、一連のプロセスステップ中、一つのブロックから他のブロックへの一回の移動しか必要でないが、図11aと11bに示す柔軟チャネルアレーのトランシスファブロック78は、移動を複数回、固体基板71のチャネルブロック78に対する正確な見合せを維持する装置を備える。いくつかの実施形態では、第一のチャネルブロックを、各段など簡単に30°回転するだけで、水平と垂直方向のアレー用に用いることができる。

このトランシスファブロック (transfer block) は、固体基板の寸法特性が心合せに用いられないように、チャネルブロックに対して位置決めが行われる。トランシスファブロック78はチャネルブロックに対して運動学的マウント81 (kinematic mount) によって心合せがなされ、一方底圧は、チャネルブロックの底圧ライン81からトランシスファブロック上の底圧ライン77に切换えられる (底圧作動中、底圧によって基板はチャネルブロックに対して接着保持される)。この基板とトランシスファブロックは次いで移動させて、第二のチャネルブロックに対して再び位置合わせを行う。底圧を第二チャネルブロックに切换えて、基板を適正なアライメントに保持する。このようにして、個々の基板の寸法が変わっても、プロセスステップ間の正確な見合せが保証される。またトランシスファブロック装置は、基板および光によるプロセスステップの両方を利用して実験で、フローセルに対する出し入れの移動中マトリックス領域のアライメントを保持する。

いくつかの実施形態ではチャネルブロックは利用する必要がない。

あるいは、いくつかの実施形態では、小“ストリップ (strip)”の試験を、例えばビベッタでの基板またはチャネルにストライプをつけることによって検査する。この実施形態は本発明のスポットティングによる実施形態にいくらか類似している。別の実験によればチャネルは、半導体基板に広く用いられているようなホトレジストを堆積させることによって形成される。このような材料としては、ポリメチルメタクリレート (PMMA) とその衍生物およびポリオレフィンスルホン酸のような電子ビームレジストなどがある (Ghosh, "VLSI Fabrication Principles," Wiley社 (1983年)、10章に一層詳しく記載されている。なおこの文献を、すべての目的のため全文を本稿に使用するものである)。これらの実施形態では、レジストを堆積させ、選択的に露光し、エッチングを行い、基板の基板された部分を残してカップリングを行う。レジストを堆積させ、選択してレジストを剥離し、次いでモノマーをカップリングさせるこれらのステップを繰返して、装置の配列のポリマーを所要の場所に形成させる。

いくつかの実施形態では、基板の所定の領域を活性化するのにリストを利用できる。例えば、酸性或ポリマーのようある種のリスト材料は光を照射されるとプロトンを放出する。これらの実施形態によれば、このような材料で被覆された基板は、マスクを通じて照射されるかまたは他の方法で選択的に照射されると、基板の照射された領域は活性状態に遷る。基板上の酸で活性化する保護層または基板上のオリゴマーが除去され、活性化された領域が残る。この時点でそのリストのすべてまたは一部を除去することができる。好ましい実施形態では、リストは活性化された領域のみが除去され、その結果、チャネルが活性化された領域で形成される。あるいはリストは基板全体から除去されることがある。この場合、

別のチャネルブロックを基板に接合させてフローチャネルを形成させるか、または通常のVLSIPS法を使用してもよい。

好ましい実施形態において、基板は通常のガラス、バイレックス、石英、多種のポリマー物質のいずれか一つなどがある。勿論、基板はシリコン、ポリスチレン、ポリカーボネートなどの多種の物質のいずれか一つで製造することができる。

好ましい実施形態では、チャネルブロックは、シリコン、または3M社が製造し商品名Kef (聚酰亞胺) 80で知られている物質のようなポリクロロトリフルオロエチレンで製造されているが、ポリスチレン、ポリカーボネート、ガラス、Dupont社が製造しているKalexのようなエラストマー、各種のセラミック、ステンレス鋼などのような広範囲の物質も利用できる。

チャネルブロックのチャネルは、構成の材料によって、機械加工、圧縮成形、射出成形、平面印刷、レーザー切断などによって製造するのが好ましい。より大きなチャネルブロックを利用するいくつかの実施形態では、チャネルブロックのチャネルの厚出した部分はラッピングフィルム (0.3mmのグリット) を重ねることによって強度される。このような滑らかな表面によって、シーラントを使用せずに基板に対して優れた耐止が行われ、それ故チャネルブロックを回転する場合、基板上にシーラント物質が残ることはない。操作はすべて手作業、常圧で行うことが好ましい。

特に好ましいチャネルブロックは底をシリコンウェーハを化学的エッティング法で処理することによって形成される。化学的エッティング法は無機酸を酸化するのに広く使用されている方法である。この方法によれば厚さシリコンウェーハの12.8μmの膜板上に10本以上の100ミクロンのチャネルを容易に形成することができる。エッティングを行った後でも、ウェーハの上面 (未エッティング) 基板は、未

エッティングウェーハの極めて平坦な形態を保持している。したがってフローセル操作中、基板との密着が確実に行われる。

操作中、基板の表面は、例えば有機溶媒の塩化メチレン、CHCl₃またはエチルアルコールなどで洗浄することによって適切に処理される。基板は、任意にその表面に適切なリンカー分子を付与してもよい。そのリンカー分子は、例えばアリールアセテレン、2~10個もしくはそれ以上のモノマーを含有するエチレンギリコールのオリゴマー類、ジアミン類、二酸類、アミノ酸類またはその混合物でもよい。その後、その表面には、TBOCもしくはBocで保護されたアミノ酸のような保護された氨基酸基が付与される。このような方法は当該技術分野の専門家にとって公知である。

次いでチャネルブロックと基板は接触させて、チャネルブロック中の溝および基板で形成された複数チャネルを形成させる。チャネルブロックと基板が接触しているとき、保護基除去剤と、最初に選択された一本のチャネルもしくはチャネル群の流入口にビベットを置きおよび任意に保護基をチャネルの出口に配置することによって、選択されたチャネルを通じて導入する。例えばTBOCで保護されたアミノ酸の場合、この保護基除去剤としては例えばトリフルオロ酢酸(TFA)がある。なおこのステップに続いて任意に、例えばジクロロメタン(DCM)で洗浄して過剰のTFAを除去するステップを実施してもよい。

次に、最初のアミノ酸もしくは他のモノマー-Aを最初に選択したフローチャネルを通じて導入する。この最初アミノ酸もTBOC、Boc、またはBocなどのような適切な保護基を付与されている方が好ましい。またこのステップの場合も続けて適切な洗浄ステップが実施される。第一群のチャネルで利用される脱保護/カッピングのステップは、追加の群のチャネルで同時に行われるかまたはその後に施

されるが、好ましい実施態様では、モノマー-Aが第一群のチャネルを通じて導入され、モノマー-Bが第二群のフローチャネルを通じて導入されるなどして、その結果各群の異なるモノマーが基板の平行のチャネルにカッピングされる。

次いで、基板とチャネルブロックを分離し、次いで任意に、基板全体を適切な溶剤で洗浄して、チャネルが基板と接触する部分から不要な物質を除去する。

基板および/またはブロックは次に、任意に洗浄し、次いでステアーリととともに平行移動および/または回転させる。好ましい実施態様では、基板はその元の位置から90°回転させるが、いくつかの実施態様では例えば0°~180°の範囲のより小さいかもしくは大きい回転を行わせる。図7に示す装置について考察したような他の実施態様では、二つ以上の異なるチャネルブロックを用いて、基板を複数で異なるチャネルパターンが作成される。チャネルブロックは、回転させると、同時に基板に対して平行移動させることができる。“平行移動させる”という用語は、基板および/またはチャネルブロックの相対的な運動を意味し、一方“回転”という用語は、基板および/またはチャネルブロックが、それらに垂直な軸線のまわりを回転することを意味する。いくつかの実施態様では、その相対的回転は、合成の異なる段階に対して異なる角度で行われる。

脱保護およびアミノ酸などのモノマーのカッピングのステップを繰り返して、基板の表面にポリマーのアレーが形成されるに至る。例えば、モノマー-Bを選択されたフローチャネルを通じて導入して、最初の位置のチャネルブロックによって形成されたチャネルと、そのチャネルブロックを90°回転させて形成されたチャネルとの交叉部分にポリマー-Bから得られる。

チャネルブロックの回転は本発明の好ましい実施態様によって行

われるがこのような回転は必要でない。例えば、單に異なる試薬をチャネルを通じて投入されることによって、異なるモノマー配列を有するポリマーを形成させることができる。單に一つの具体例では、第一カッピングステップで複数のチャネルの一部にモノマー“A”が充填され、一部にモノマー“B”が充填される。次いで上記の第一チャネルの全部もしくは一部にモノマー“C”を充填し、および第二チャネルの全部もしくは一部にモノマー“D”を充填して、配列ABCDが形成される。このようなステップを用いて、10個のモノマーの基本セットと、100個の溝を有するチャネルブロックを使用して、100個の配列を形成させることができるであろう。

他の実施態様で、本発明は図12に示すマルチチャネル組合せ器を提供するものである。この実施態様では、チューブのマニホールドまたは収集体1000のような通り込みラインの収集体が複数化された試薬を合成支持体マトリックス1002に通り込む。チューブ収集体1000は複数の合成ブロックマニホールドの形態を有し、このマニホールドは合成支持体マトリックス1002と正確に心合わせを行うことができる。この支持体マトリックスは、化合物を固定化または合成することができる複数の反応領域を備えている。好ましい実施態様では、これらの反応領域は、合成フリット、パッドまたは樹脂などを含んでいる。

支持体マトリックスの個々の反応領域に通り込まれた溶液は、反応領域を通過して、荷重物処理領域、再循環タンク、分離器などに導入する。いくつかの実施態様では、反応溶液は、單に重力の作用で反応領域を通過し、一方他の実施態様では、反応溶液は、基板もしくは圧力によって反応領域を通じて引出されるか押出される。

支持体マトリックスの個々の反応領域1004は蓋またはガスケット1001によって互いに分離されている。これらの蓋またはガスケット

は、一つの反応領域中の反応物溶液が隣接している反応領域中に移動して汚染するのを防止する。一つの実施態様では、その反応領域は、側面または反応混合物が充填されているチューブが形成されている。このガスケットティングによって、支持体マトリックス1002と“マスク”(表示せず)を密着させることができる。このマスクは、第一群の反応物溶液を、手で求められたライン(チューブ)を通じて第一セットの反応領域へ送り込むのを制御する働きをする。通り込みチューブ1000、マスク、および支持体マトリックス1002を確実に密着させることによって、反応溶液が偶然まちがった反応領域に漏れる確率が小さくなる。

各プロセスステップの後、マスクを戻して、新しい群の反応物を新しいセットの反応領域に通り込まれる。この方式において、組合せ機能を用いて、ポリマーなどの化合物の大きなアレーを作ることができる。他の実施態様では、マスク以外の機構を利用して個々の通り込みチューブを遮断することができる。例えば、チューブ内の制御バルブのアレーはいくつかの実施態様に適している。

合成支持体マトリックスの厚みを調節することによって、反応領域内に固定化される物質の量を制御することができる。例えば比較的薄い支持体合成マトリックスを使って、分析用の、表面に被覆された少量のオリゴマーを調達することができ、一方比較的厚い支持体合成マトリックスを使って、その後使用するために支持体から回収させができる比較的大量のオリゴマーを合成することができる。後者の実施態様では、個々の合成支持体に整合した寸法を有するコレクタを用いて、反応マトリックスから最終的に回収させたオリゴマーを収集することができる。

多数のポリマーを合成するこの装置の性能を示すと、各辺の長さが10cmの正方形で、5mm幅のガスケットで分離された5mm大きさの

反応領域を有する合成立マトリックスは、100個の個々の合成部位（反応領域）を構成する。反応領域の大きさを各辺について 3.5nmに変化させると、400個の反応領域を利用できるようになる。

本論では、本発明の好ましい態様に実施状況を示しているが、本発明の他の実施態様では、円形リングのような円形リングなどの形態が採用され、その選択されたリング間に半径方向の筋が進行している。いくつかの実施態様によれば、風なった幾何学的形態のチャネルプロットを一つのステップから次のステップへと使用する。例えば第一のステップで円形リングを使い次のステップで直線ストライプを使用する。図13aは、チャネル408がチャネルプロット407中に逆行した配置で配置されている、可能性がある配置の一つを示す。チャネルプロットの最初な平行移動お上げ／または回転によって、所置のモノマー配列のポリマーは、例えば位置301でポリマーを結晶的に構成している間にチャネルの交差部に形成される。なお反面のまたは以後のセットのチャネルの交差部は破線で示す。図13bは他の配置を示し、その結果では、チャネルは(この場合結晶413はない)直線状の配置になっており、503と505の筋が基板の外側に位置する。一方、501と502の筋は内側に位置する。

本角羽のいくつかの実施基準では、例えば各級のモノマーを含有する各級の試験は開口 413 を通じて燃る場合、ポンプでは燃らない。代わりに、試験を図 13 に示す第 409 のような鋼の一つの中に入れその鋼を熱す。次にこの試験をチャネルブロックの上面の上に置いて、基板の暴露された部分を鋼の中の物質と反応させる。好ましい実施基準では、チャネルの組は、チャネル間の厚さ出した基板の組と同じである。これらの実施基準によれば、次に基板を一つのチャネルの組だけまたは一つのチャネルの組の重複数、横方向に移動させて、鋼のカッピングステップにおけるチャネル間の領域とそ

の抗体に対して相補的でかつ詳しくは、陽離の抗体の多数の場合に結合する細胞付着物質に基液を基盤することによって行う。例えば一つの特定の実験標本では、マウスの抗体を試験する場合、銀線をつけた第二抗体を、例えばヤガママウスの基液に基盤する。このような方法は、すでに本願に要請した PCT特許公開第0082/10002号に記載されている。

V. スポットティングの実施場所

いくつかの実施態様では、モノマー（または他の反応物）をディスペンサーから液滴で地盤させて予め形成された領域を構たす。例えば第一のカップリングステップで、ディスペンサーは、選択された各領域がモノマーを受け流るまで、第一領域上を移動して液滴を分配し、次いで第二領域に移動して液滴を分配するなどを行うことによって、一連の予め形成された領域に第一モノマーを地盤させる。次にディスペンサーは同じ位置で第二シリーズの学習形成された領域に第二モノマーを地盤させる。いくつかの実施態様では、2台以上のディスペンサーを用いることで2台以上のモノマーを同時に地盤させる。これらのモノマーは反応領域と接触して直ちに反応するか、または触感増加のような別の活性化ステップを必要とする場合がある。いくつかの他のモノマーを、基板全体にわたって予め形成された領域に地盤させて反応させた後、柔軟化のモノマー溶液に基板から除去する。このようにして第一プロセスステップを完了する。

この実験結果を行うのに、基板の個々の反応領域間の距離は好ましくは約3mmより小さく、より好ましくは約5~10mmである。さらにこれら領域間の角度は、一貫して1°以内が好ましく、0.1°以内がさらに好ましい。基板は好ましくは少なくとも約100個の反応領域を有し、より好ましくは少なくとも約1000個の反応領域を有

ノマーの反応および該報紙上へのノマーの配置を行うことができる。その後、甚後もしくはチャネルブロックは、次のシリーズのカッティングステップを行うため而起させる。

好みしい実施態様では、このプロセスを経過して基質の表面に10種類を超える異なるポリマー配列が得られる。さらに好みしい実施態様では、このプロセスを経過して、 10^1 , 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 またはこれらを超える数の種類のポリマー配列が單一の基質上に得られる。いくつかの実施態様では、このプロセスを経過して1個ほどの少數のモノマーを有するポリマーが得られるが、このプロセスは、3, 4, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 75, 100またはこれらを超える数のモノマーを有するポリマーを生成するよう構成に適応させることができる。

好ましい実施基準によれば、ポリマー配列のアレーは、一つ以上の各種のスクリーニング法に利用される。そのスクリーニング法の一つは、1991年11月22日付けで出版された同時異業出願中の米国特許公報第 708,917号に記載されている。なおこの文書はすべての目的のために本圖に使用するものである。例えば一つの実施基準によれば、その基質を、酵素もしくは抗体のような問題の受容体に曝露させる。好ましい実施基準では、受容体が結合する場所を容易に検出するように受容体にはフルオレセンスで標識を付けるかまたは他の方法で標識をつける。いくつかの実施基準によれば、チャネルブロックを用いて、受容体を結合する場所を、ポリマーの合成されたアレー上に導入する。例えばいくつかの実施基準によれば、チャネルブロックを用いて、受容体の濃度が異なる受容体の場所を基板の領域の上に導入する。

最も好みしい実施部報では、フルオレセインによる標識付けで得られたシグナルの情報を、基板を問題の状体に配置し、次いで問題

し、そして最も好ましくは少なくとも約10,000個の反応領域を有する。白鈍、基板上の反応領域の密度は変化させる。好ましい実験結果では基板の1㎠当たり、少なくとも約1000個の反応領域があり、そしてより好ましくは1㎠当たり少なくとも約10,000個の反応領域がある。

反応物の被膜を正確に定位された領域に一貫して堆積させるために、通り込み被膜と基板に共通の基準の枠組み(Frame of reference)が必要である。換言すれば、通り込み被膜の基準底板を、基板の基準面に正確にマッピングしておかなければならない。ポリマー領域のアレーを完全にマッピングするのに、基板上の基準点が二つしか必要でないのが理想的である。ディスペンサー装置はこれらの基準点の位置を見つけ出しいでその内部基準底板を修正して必要なマッピングを行う。その後、ディスペンサーを特定の方向に定位の距離だけ移動させ、既知の位置に直結配置することができる。勿論、このディスペンサー装置は正確に機能することができる事務を行えなければならない。さらに、アレーの個々の領域は、基板に基準マークが形成された後は、このマーカーに対して活動させてはいけない。基板を製造し使用している間に過度加熱する加圧などの機械的動作によって、あるいは、基板が曲がり、基準マークと反応領域間の対応が変化することがある。

したがって、好みしい実施基準では、「全般的な」基準マークと「局部的な」基準マークを有する基板を使用する。好みしい実施基準では、二つの全般的な基準マークを基板上に配置して基準の伸びみを定義するのが便利である。これらの点が見つけられると、ディスペンサー装置はその中に、基板と予め形成された領域の近似地図をもっている。これらの領域の正確な位置を見つけるのを助けるために基板は基準の局部的伸びみにさらに分割される。したがって

て初期の“コース”停止時には、ディスペンサーは、一つの基準の局部領域内に配置される。局部領域に配置されるとディスペンサーは、局部の基準マークを除してさらに基準の局部領域を検査する。これらのことから、ディスペンサーは、モノマーが塗布される反応領域に正確に塗布する。この方式では、曲がりなどの变形の作用は最小にすることができます。局部の基準マークの数は、基板に予想される变形の程度によって決定される。基板が充分に剛性であるため变形がほとんど起こらないか全く起こらない場合、ごく少數の局部基準マークしか必要でない。しかしながら变形が予想される場合は、さらに多数の局部基準マークが必要である。

適切な基準点を最初にみつけて、ディスペンサーをその基準点に心を合わせるために、機械または赤外装置 (IR) による位置が利用される。视觉による位置では、カメラがディスペンサーのノズルにしっかりと取付けられている。カメラが基準点を見出したとき、ディスペンサーは基準点から一定の距離と方向にあることが分かり基準の伸縮が開始される。本発明の赤外装置は、例えばキャパシタス、抵抗または光による方法によって基準点を見つけだす。光による方法の一例ではレーザービームを基板に通過させるかまたは基板から反射させる。そのレーザービームが基準マークに通過すると、光強度の変化がセンサによって検出される。キャパシタスや抵抗による方法も同様に利用される。センサは、基準点に遭遇したときのキャパシタスまたは抵抗の変化を自動記録する。

单一の基準点で開始して、ディスペンサーは、基板の一つの反応領域から他の領域へ、正しい距離で正しい方向に平行移動する（これは“絶対位置 (dead reckoning)”走行 (navigational) 模式である）。停止することに、ディスペンサーは、正しく計量された量のモノマーを堆積させる。限界的装置は超小形の電子装置の製造および試験

の技術分野で広く利用されているが、1秒当たり3~10回の停止までの速度で移動することができる。このような装置の平行移動（XY）の精度は1μm以内で充分である。

ディスペンサーを移動させる平行移動機構は、開ループ位置フィードバック装置（符号器）を備えかつバッテラッシュとヒステリシスが少ないことが好ましい。肝心な実施態様では、この平行移動機構は高分解能を有し、すなはち符号器の1カウント当たり1モータティック (motor tick) より優れている。さらにその電気移動機構は、反応領域の遮蔽走行距離に対して高い精度を有（一般に土1μm以内はこれより優れている）をもっていることが好ましい。

基板上にモノマー溶液の一滴を正確に塗布するために、ディスペンサーのノズルは基板表面上方に正しい距離を保いて配置しなければならない。一つの実施態様では、ディスペンサーの先端は、9ナノリットルの一滴を放出する場合、基板表面の上方約8~90μmに位置させるのが好ましい。またその一滴は基板表面の上方約10μmで放出することが一層好ましい。このような精度を達成するのに必要な制御度は、上記のタイプの最高し可能な高分解能の平行移動機構で達成される。一つの実施態様において、基板の上方の高さは、ディスペンサーを小インクリメントで基板に向かって、その先端が基板に接触するまで移動させることによって測定される。この時に、ディスペンサーは、特定の距離に対応する一定数のインクリメントだけ表面から移動して離れる。その位置から、一滴が下方のセルに放出される。ディスペンサーが移動するインクリメントは約3μm未満が好ましく、約2mm未満が一層好ましい。

別の実施態様では、ディスペンサーのノズルは、ディスペンサーの先端より一定距離だけ固定して延びているシースで隠されている。この延びている距離は、溶液の一滴が選択された反応領域に通り込

まれるときに落下する距離に一致することが好ましい。したがって、このシースが基板表面に接触すると、ディスペンサーの移動が停止し、一滴が放出される。この実施態様では、接触が行われた後、ディスペンサーを後退させて基板から離れる必要はない。基板表面と接触した時は、ディスペンサー（またはシース）の先端および下方の基板面のキャパシタスまたは抵抗を監視するような各種の方法で確認することができる。基板表面と接触した時には、これらの特性のいずれかが急速に変化することが観察される。

この点について、スポットティング装置は平行移動についてしか報告されていない。しかし他の装置も利用できる。一つの実施態様では、ディスペンサーは、電気または光による記憶媒体の分野で利用されているとの類似の装置によって、荷重の領域に対して心合わせが行われる。例えばモノマーを堆積させるべき領域はディスク上のトラック付きセクタの位置によって決定される。次いでディスペンサーは適切なトラックに移動させ、一方ディスク基板は回転する。適切なセルがディスペンサーの下方に位置すると（トラック上の適切なセクタによって参照されるとき）、モノマー溶液の一滴が放出される。

一般的な大きさの鋼舟は幅約1mmの方法で構成することができる。例えば、一つの実施態様では、通常の最もビッテティング装置が5ナノリットル以下の一滴を毛細管から放出するよう構成されている。このような装置は、本発明の赤外装置マスクを使用する場合、直径が300μm以下の領域に適合している。

他の実施態様では、ディスペンサーが圧電ポンプであり、このポンプは、通常のインクジェットプリンタと類似の方法で荷電液滴を生成しそれを電界によって反応領域に箇内でする。実際にいくつかのインクジェットプリンタは、わずかに修正し、單にインクの代わり

にモノマー含有溶液を用いることによって使用することができる。例えばBergらのヨーロッパ特許第260955号（すべての目的のために本願に適用する）には、液体を固体マトリックスに塗布するのに市販のプリンタを使用することが記載されている。このプロセスでは、液体を含有する溶液は、溶液を別個の液滴に細分する方式で、振動している小口径のノズルを経て射出される。次にその液滴は電界を通過することによって荷電され、次いでマトリックス材料上に向ける。

通常のインクドロッププリンタはインクを加压下で保持する計器を備えている。このインク計器はノズルに接続されているパイプにインクを供給する。ノズルをある適切な高周波数で駆動させるために電気機械式駆動器を用いる。ノズルの実際の構造としては多種の異なる構造のものがあり、外部変換器によって駆動させる引抜きガラス管、または外部変換器（例えば圧電結晶）で駆動せる金属管、または電気ひずみで駆動させる電気ひずみ金属管が挙げられる。したがってインクはノズルから一つの流れで射出され、その流れはすぐに個々の液滴に分割される。液滴に電荷を与えるためにノズルの近くに電極が設かれている。通常のインクドロップディスペンサーは米国特許第3,281,660号および同第4,121,222号に記載されている。なおこれらの文献はすべての目的のために本願に適用する。

異なる肝ましい実施態様では、反応物の溶液が電気駆動ポンプで液槽から基板に送り込まれる。この装置では、毛細管によって、反応物の液槽とディスペンサーのノズルが接続されている。この毛細管の両端には電極が設置され電位差が与えられている。当該技術分野では公知のことであるが、化学液が電気駆動媒体の電位勾配中を進行する速度は、通過される化学液の電荷密度、大きさおよび形態を含む各種の物理特性、ならびに導電媒体自身の物理特性と化学的

性に支配される。電位勾配、電離率の方法、および細胞膜のレオロジーの適切な条件下で、液体力学的流れが電離管中に生成する。したがって本発明の電気泳動ポンプで、界面の反応物を含有する多層の液膜が界面から基板にポンプ輸送される。電気泳動ポンプノズルに対する基板の適正な位置を調整することによって、反応物の速度は、予め形成された反応領域に正確に取り込まれる。

特に有用な一つの用途で、本発明の電気泳動ポンプが、未知の反応物溶液の各層の部分を含有するアレーを製造するのに使用される。例えば、植物の葉または細胞等生物のような生物物質由来の排出物は、受容体、リガンド、アルカロイド、核酸および生物細胞さえも含めて各種の未知の物質を含有し、そのうちのいくつかは所定の活性をもっている場合がある。このような排出物を野菜から電気泳動によってポンプ輸送すると、含有されている各種の種が異なる速度で電離管を走行する。ポンプ輸送されるこれらの各種の成分は初期、分離できるようにいくらかの電荷をもっていかなければならない。基板がディスペンサーに対して運動し、一方排出物の成分が電気泳動で分離されると、各層の構成の種を含有するアレーが形成される。次いでこのアレーは結合検定などの適正な試験法で活性について試験される。有意味な結果を示すそのアレーの成分は、その後の研究で他の結果からその後に半導体の排出物の層と関連がある。いくつかの実施形態では、排出物溶液中の成分に例えば蛍光の標識を付ける。したがって、標識液を電気泳動ポンプで走り込んでいる間に、蛍光検出器によって、標識を付けた種がいつ基板上に到着されるか確認される。いくつかの実施形態では、その標識が、排出物中のある種の化合物と選択的に結合して、その化合物に電荷を与える。

他の適切な走り込み手段としては、表面ポンプとセルソーター

（生物ソーター）がある。表面ポンプは、比較的長時間にわたって一定量の溶液を走り込む。このようなポンプの構造は前記技術分野では公知であり、一般に、界面の排出物の速度を表面活性剤のバッグ内に入れている。バッグを通過して放出する表面分子によって、表面活性剤が排出物に加えられ、濃度が高くなる。このようにして排出物を、一定の速度でノズルからバッグ中に排出する。セルソーターも前記技術分野で公知であり、单一の生物細胞を基板上の別個の位置に加えることが望ましい用途に用いることができる。

上記の実施形態は、技術を用いる技術に開拓しているものであるが、各試験物質の最も部分を微細ペレットとしてセルに走りこむことでもある。かようなペレットは、界面の化合物（例えばアフィニティーライド用いるリガンド）および1種以上の不活性の結合物質で構成することができる。このような結合剤の組成とペレットの組成方法は前記技術分野の専門家にとって明らかである。このような「ミニペレット」は、広範囲の試験物質と相容性があり、長時間にわたって安定で、専門家が電離管から取出して分離するのに適しており（すなわち、非粘着性で軽くは生垣内膜技術のような液膜中に影響を及ぼすことができる）、および受容体の結合活性に対して不活性である。

好ましい実施形態では、予め形成された各層内の反応物溶液は、適切なパリヤーまたは組み合せによって反応領域に運動するのを防止される。例えば、セロマー水溶液を閉じこめるために、親水性物質を用いて反応領域をコートし、一方、好ましい実施形態では、親水性物質を用いて個々の反応領域を組み合せたマイクロメーターの尺度で調節されている（Abbottら、"Manipulation of the Wettability of Surfaces on the 0.1~1 Micrometer Scale Through Micromolding and Molecular Self-Assembly" Science, 257(1992年9月4日)参照。なおこの文獻はすべての目的のため本題に適用するものである）。

好ましい実施形態では、個々の領域の被覆層が、基板表面から脱水性保護層を選択的に除去することによって形成された親水性被覆層上に形成されている。例えば脱水性光沢面基の單層は、例えば基板表面に結合されたリンカーモル子にカップリングすることができる。次に基板表面にマスクを通して選択的に光が照射された（または例えによって別の方法で活性化される）、反応領域を配置すべき領域を暴露する。この効果によって、保護基は基板表面から外され、反応領域は周囲の領域より親水性が小さくなる。この工程によって、基板表面上に高密度の反応領域が生成する。親水性物質は水よりも表面自由エネルギー（界面張力）が低いので、セル中の導波装置は広がるよりもビーズ形になる。

いくつかの好ましい実施形態では、基板は、まず所定の反応性官能基（例えばアミン、ヒドロキシル、カルボキシル、チオなど）の单層を共有結合させ、そしてその官能基は親水性の光分解性保護基一分で保護することによって製造される。基板がガラス面を備える場合、上記单層は以下に示すシラン化（silicification）反応によって導入される。

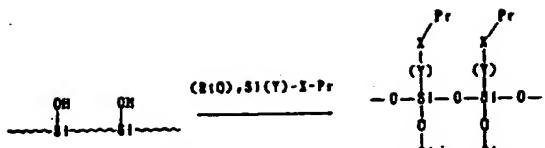
特に制御される。反応物溶液と基板との接触角は大きい方が望ましい。というのはその場合溶液は比較的小さな反応領域を走る速度で走らし、一方溶液はより大きな面積を走らすからである。基板の場合、溶液は広がって全表面を覆う。

接触角は、ヤングの式として知られている下記式で求められる。

$$\cos \theta = (\sigma_{\text{ss}} - \sigma_{\text{sl}}) / \sigma_{\text{ss}}$$

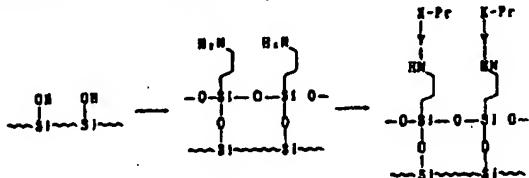
ここで θ は接触角であり、 σ_{ss} は固体-空気の界面張力であり、 σ_{sl} は固体-溶液の界面張力であり、および σ_{sl} は溶液-空気の界面張力である。これらの界面張力の差は、液体と固体基板の化学成分を含む熱力学的事項によって支配される。各種の化学高分子の液体-空気の界面張力は、Adamsen, Physical Chemistry of Surfaces, John Wiley and Sons社、第5版、1990年（この文獻はすべての目的のため本題に適用する）に記載されているような各種の方法で容易に測定される。固体-液体および固体-空気の界面張力の差は与えられた系について、ジスマン (Sisman) のプロットから説明的に求めることができる。この方法では、接触角は、所定の固体表面上の同族系液体について測定される。同族系のある種の液体についてには“臨界接触角(critical contact angle)”がとめられ、この角度を超えると、界面張力の液体は表面を走らす。この臨界接触角における液体の液体-空気の界面張力は固体の界面張力であると考えられる。この方法は、テフロン、ポリエチレン、炭酸化物などのような低エキルギー液体に対して最も有用な結果を与えることが見出されている。このような研究から得られた情報は、アレー中の所定の反応物溶液についての接触角を増大するため、基板の構成を最適化するのに用いられる。

基板表面の化学構成を制御する方法、したがって基板表面の局部表面自由エネルギーの制御方法には各種の方法があるがいずれも基



上記構造中、Yはポリメチレン這樣のようなスペーサー基であり、Xは NB、C(O)O、O、Sなどのような保護基で、Prは親水性の光分解性保護基である。

以下に示す別の好みい実施形態では、基板表面を、まず、例えばアミン基を保護するのに適切なシラン化反応によって表面活性化する。次に、スペーザー、反応基、および光分解性基を含むする分子を表面にカップリングさせる。

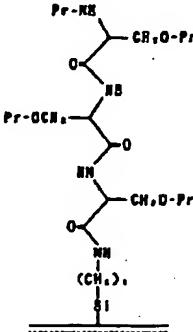


上記光分解性保護基は、基板表面が実質的に非親水性になるよう充分に親水性でなければならない。適切なマスクを通して光に曝露することによって特定の領域の保護基を除去すると、反応性官能基が露出する。これらの基は適度に親水性であるから、基板された領域の基板は露開可能になる。

ニトロペンジル保護基のクラスは、ニトロベラトリル基が代表的なものであるが、このクラスのものを結合させたガラス表面に寄り

い親水性を与える。電子性ニトロペンジル保護基の親水性は、基に導入した酸化水素置換基を付加することによって強化される。代表的な親水性置換としては、C₆H₅（タウリル）またはC₆H₅（ステアリル）置換基がある。適切に活性化された基板（プロミド、クロロメチルエーテルおよびオキシカルボニルクロリド）の代表的な保護基の合成を図14に図式で示す。

スペーザー基“Y”は表面の実の親水性または親水性に寄与する。例えば、-(CH₂)_n-のような酸化水素置換で主として構成されているこれらのスペーザーは親水性を低下させる傾向がある。オリゴメチレン（-(CH₂CH₂O)_n-）またはポリアミド（-(CH₂COR)_n-）の這樣を含むスペーザーは、表面を一層親水性にする傾向がある。さらに大きな効果は、保護された官能基に加えて、いくつかの“マスクされた”親水性部分を有するスペーザー基を用いることによって達成される。このことを下図に示す。



好みい実施形態では、親水性の反応領域は、アスペクト比が1に近い（すなわち長さが幅よりも實質的に大きくも小さくもない）二次元の円形などの形態である。しかし他の実施形態では、親水性領域は、上記の方式で形成する反応物を導入するのに使用される長いチャネルの形態をしている。

さらに他の実施形態では、反応領域は、例えば基板上にガスケットまたはディンプルで形成された三次元の領域である。またこのディンプルまたはガスケットは、ディスペンサーを問題の領域に導く導線マークとして作用する。

導線（または反応物を通り込むのに用いる熱の波体）の露開圧が充分に高い場合、その露開によって反応物の濃度が上昇することがある。検査をしないでいると、この工程は時間消費を縮減から露開することになる。露開のこの作用は、基板の露開された領域が露開可能である必要がないとき、その領域を密封することによって最小にすることができる。あるいは、波体と露開部のフランジティーを導くして熱を遮断する熱力学的力を減少させるように露開性試験の分圧を調節してもよい。試験の分圧は、密閉チャンバー内に、露開性試験の比較的大きな静脈を置くことによって増大させることができる。例えば回路の条件下で露開圧が低い導線を使用することができる。場合によって、露開は、逆のアレーパターンを有するフィルムまたはカバーブレートを用いることによってさらに制御することができる。露開を防止する他の方法は物理化学の技術分野では公知であり、本発明に用いることができる。

いくつかの好みい実施形態では、露開は、反応領域での、導線オリゴマクレオチドと露開されたオリゴマクレオチドのハイブリッド形成反応を促進するのに有利に利用される。一つの具体的な実施形態では、露開で導線を付けたかまたは別の方法で導線を付けた導

のオリゴマクレオチドの導線（例えば酢酸アンモニウムまたは塗化マグニッシュのようないわゆる導線）を、露開化プローブオリゴマクレオチドが入っている反応領域に送り込む。導線性導線が反応領域から離れるとき（インクジェットプリンタによって露開されたインク導線から露開があるとその同じ方式で）、導線オリゴマクレオチド：プローブオリゴマクレオチドの濃度比が局部的に高くなり、ハイブリッド形成反応が促進される。ハイブリッド形成反応を室温で実施する場合は、反応を完了するには一般に10分間～数時間必要である。充分に時間をかけた後、ハイブリッドを形成していないDNAを洗い流すかまたは他の方法で露開から除去する。最後にプローブと導線のDNAがハイブリッドを形成した領域を検出するため映像化（Image）する。勿論、露開は、ハイブリッド形成反応以外の各種の反応において亦、DNA露開の周辺濃度を増大するのに有利に利用することができる。例えばいくつかの実施形態では、受容体の導線は充分に導線性なので、例えばスクリーニングされるべきペプチドを含有する反応領域において、周辺の受容体濃度が増大する。

上記のスポットティングの実施形態によって製造したアレーは、一般に、先に述べたフローチャネルの実施形態によって製造したアレーとはマ開孔に使用される。例えばスポットティングの実施形態によるアレーは、先に本項に説明した PCT 特許公開第 0092/10092 号に記載されているようなフルオレセインで標識を付けた受容体によるスクリーニングに利用できる。

VI. 別の実施形態

本発明のいくつかの実施形態によれば、基板上の露開された導線にそってチャネルを形成するのに、マイクロバルブ装置が使用できる。これらの実施形態では、マイクロバルブのアレーが形成され、このアレーは、その上方または下方に存在し、露開されたバルブを

封鎖してバルブを開閉するのに用いる電磁のアレーによって操作される。

図15はこのような構造体を示し、図15aはその前面を平面図面で示し、そして図15bはその側面を平面図面で示す。こゝに示す構造体は、明快にするため二つの合成チャンバーしか備えていないが、大部分の実施形態でははるかに多くの数のチャンバーが設けられている。マイクロバルブは、例えば2dabillchの米国特許第4,886,648号およびInlett, "Advanced Silicon Microstructures", ASICONference 1989年に簡単に考察されている。なおこの両文献はすべての目的のために本願に援用する。

図15に示すように基板402は、平面平板部または他の開拓する性質を用いて形成した複数のチャネル404を備えている。これらのチャネルは合成チャンバー406にまで開拓している。各チャネルの末端にバルブ部構体408がある。図15に示すように、チャネルは合成チャンバーまで開拓しているが、バルブによって該チャンバーから隔離することができる。多数のバルブを各チャンバーに設置してもよい。図15に示す特定の構造では、左側のチャンバーの右側のバルブと右側のチャンバーの左側のバルブは開いているが、その外のバルブは閉じている。したがって試薬は、基板の上面に通り込まれると、開いたチャネルを通じて左側のチャンバーに流入して隔離するが右側のチャンバーを通過しない。したがってカッピングステップは、上記の方法を用いて、選択されたチャンバーに導入された選択された試薬によってチャンバー上で行われる。

いくつかの実施形態では、一つのバルブがチャンバー406の一方の側に設けられ、その対向する側のバルブは半透膜で代替されている。これらの実施形態では、選択された試薬をチャンバー406に投入させ、その後もう一つの選択された試薬を、半透膜に接触するフ

ローチャネルを通じて投入することが可能になる。この半透膜は、一方の側または他方の側の物質の一端を膜を通して通過させることができるものである。このような実施形態は例えばセルの研究に有用である。

スクリーニングは、例えば基板の二つの半開き部分を分離または切削し、例えはフルオレセインで標識を付けた抗体などを接触させてスクリーニングができるようにし、次いで光で検出することによって実施される。

図16と17bは、本願で示した複数的ポリマー合成法および光照射合成法を組合せた本発明の別の実施形態を示す。これらの実施形態では、基板401は図16aにストライプとして示す選択された領域に光が照射される。基板の表面には、例えはペブチド合成の具体的なアミン基にPCT特許公開第092/16092号(すでに本願に援用した)にしたがって結合された光誘導性基(photoresponsive group)が付与されている。このステップの間に、基板の領域701, 702および703は特に脱保護され、基板の残りの領域は、ニトロペラトリオキシカルボニル("NVC")のような光誘導性基で保護されたままで残っている。本発明の具体的実施形態では、基板の光を照射された領域の幅は、保護された領域の幅に等しい。

次いで、図17bに示すように、基板にチャネルブロック407を接觸させる。図17bに示す特定の実施形態では、チャネル704, 705および707はそれぞれ、基板401上の領域701, 702および703と一列に並んでいる。明らかのように、本発明の具体例では、ストライプの形態の光照射領域と、チャネルがあり、このステップで両者が一列に並べられる。しかし他の実施形態では、他の形態の光照射領域とチャネルおよび他の相対的方向の光照射領域とチャネルが使用される。チャネルブロックと基板は、例えは基板とチャネルブロックの両者につけられた心出しマークによって一列に並べられる。基板

は、例えは減圧チャップ(vacuum chip)によってチャネルブロック上に配置される。

その後、選択された試薬をチャネルブロック中のチャネルを通じて投入させるかまたは該チャネル中に入れて、すでに先に暴露した領域にカッピングさせる。先に述べたフローチャネルの実施形態と同様に、チャネルブロックの基板に対する距離およびポンプ部基板中のディップスポットを避けるため、いくつかの実施形態では、基板は、予め充填されたチャネルブロックと接觸させる。本発明の好みしい実施形態では、例えはモノマーA, BおよびCを含有する試薬のようなら異なる試薬が各チャネル701, 702および703を接触する。次いでこの工程では任意に、基板を例えは一つのチャネルの幅だけ平行移動させて、元のチャネルの間の領域にモノマーをカッピングさせる第二のカッピングステップが行われる。

次いで光を照射し次いでチャネルブロックでカッピングを行う工程をまだ基板されていない領域で繰り返す。次いでこの行程を、マスクのストライプと例えば91°回転させたチャネルブロックで再度繰り返すのが好みしい。このカッピングステップにおいて、マスクと基板を適切に平行移動しかつ適切なマスクを選択することによって、基板の選択された領域に多様なモノマー配列を有するポリマーが生成する。本願に開示された光照射法と複数的フローチャネル法を組合せることによって、多様な配列を形成する際に一層大きな効率が達成される。というのは、單一の光照射/カッピングステップで多様のモノマーがカッピングされるからである。

光照射法では、マスクを通して見える光が、マスクの暗領域の周囲のまわりで個々の領域に照射される。したがって“暗”領域の周囲において感光性基の重複しない露虫がいくらか起こる。この作用は、マスクの平行移動とこれに続く露虫を除去することによっ

て弱化し、結果、予め形成された領域の結果に不均一な合成部位をもたらすことになる。この作用は勿論、ガラス基板の厚みおよび光が屈折される角度に左右される。マスクが基板の“裏側”に配置されている場合、屈折角2.5°および基板の厚み0.7mmの場合、各領域の側面に接して幅60μmの光の帯(多様な密度を有する)を生成する。0.1mmの基板の場合、光の帯の幅は約1.5μmになる。

屈折によるこのような“ブリードオーバー”作用(blood-over effect)を抑止するために、基板の反応領域を酸性化および/または形成するのにピンホールマスクを利用する。すなわち、例えはピンホールマスクを通して見える光を光誘導性酸性基を含むする基板にあてる。次いでこの光を照射された領域の基は活性化され、親水性の反応領域が形成される。一つの具体例では、ピンホールマスクが圓錐の円孔の通孔を有し、その通孔は底面が開口が設定され、例えは直径が20μmで開口が50μmである。いくつかの好みしい実施形態では、定期ピンホールマスクが、基板およびPCT特許公開第092/10092に記載されているタイプの平行移動マスクの間にサンドイッチされている。この方針によれば、基板の選択された領域はブリードオーバーなしで活性化されてポリマー合成を行なうことができる。上記の平行移動マスクは定期ピンホールマスクの選択された通孔に光を当てるために用いられ、そしてその結果は平行移動マスクの選択の開口部を分断し(dissect)。その結果、近くの部位を光照射基が屈折によって露出されることがない。ブリードオーバー反射光は無視できる程度であるから、結果にそって並んでいる部位における不均一な合成はなくなる。得られた円形部位には、勿論、ピンホールマスクの細胞における屈折によって個々の配列密度が含まれているが、予め形成された各領域における配列は均一である。それに加えて、各各放領域は、基板が酸性化されてプロープされている

場合、“暗”領域で囲まれている。したがって、ブリードオーバーなしの蛍光シグナルが、近くの部位に結合することによって導入される。

直径が20μmで面積が30μm²の円形透孔を有するピンホールマスクは、オリゴヌクレオチドの完全セットを得るために必要な全合成面積は1.78dLに過ぎない。既存のピンホールマスクに対して、高い基板を使うと、面積を大きくしたより小さな反応部位が得られる。しかし、小さい部位を用いると、優越性の高いデータを得ることができる面積は減少する。反応部位の密度は結局、面積角、およびピンホールマスクと反応領域の距離（一般に基板の厚み）によって決定される。

これまでの考察は円形ピンホールに集中していたが長方形、四角形、三日月形などの他の形態でも、透析された通り込み法に対して適切であれば利用できる。したがっていくつかのフローチャンネルの実施例に対しては、直線状またはS字形形状の長穴が望ましい。

別の好ましい実施例において、ピンホールマスクは基板上にコートされた層の厚さを有している。このようにすることによって、ドットパターンを生成させるのに別の定型マスクを用いる必要がなくなる。さらに、この表面層は、上記のスポットティングの実施例にしたがって反応物を保持させる前の、明確な合成面積を提供する。さらに、直線ピンホールマスクは、モノマー溶液を上記のように適正な領域に通り込むため用いられる逆行透析で使用される局部基準面で便利にエンボス加工される。好ましいピンホールマスクはクロムのような不透明または反射性材料で製造される。

VI. 実験

A. 純粋試験

最初の実験は、溶液を基板の透析された場所に通り込み法の領域

に接触しないよう保護するフローチャンネル膜層を用いて実施した。さらにその実験は試薬と同じ方法で通り込むことを示すのに利用した。

したがって、約42mm×42mmの寸法の通常のガラスの平板をアミノプロピルトリエトキシシランで表面化した。全スライド (entire slide) を通常の方法を用いて脱脂液を行って洗浄した。次にガラスで幅が1mmの10本のチャネルを備えたEgiliteブロックを基板に接着させたときに形成されたフローチャンネルに、FITCのフルオレセインマークを注入した。フルオレセインマークは GFP染色であり、蛋白ビベットで蛋白に注入することによってチャネルを通じて注入させた。

同様にフルオレセイン染料を、ブロックの他のすべてのチャネルに注入し、ブロックを回転し次いでこの過程を繰返した。蛍光強度：位置の得られると予想されるプロットを図17に示す。暗領域は垂直方向と水平方向のストライプの交差部に見られ、一方青いグレー領域はストライプの交差していない部分に見られる。その時グレー領域は高蛍光強度の予想領域を示し、一方青いグレー領域は低蛍光強度の予想領域である。

マッピングは、PCT特許公開第0022/10082号（すでに本願に提出した）の方法によって、収集した強度データを用い、実際のスライド (actual slide) の部分の蛍光強度を行った。結果は予想した結果とよく一致し、チャネルの交差部分は高い蛍光強度を示し（ストライプの交差していない部分より約30%高い）。かつてチャネルの他の領域は低い蛍光強度を示した。蛍光強度に影響されなかっただ領域は活性をほとんど示さず、良好なS/N比を示している。また部はバックグラウンドの約10倍もの高い蛍光強度を有している。またチャネル内の領域は蛍光強度の変動が少なく、このことはチャネル内のこの領域が均一に処理されていることを示している。

B. YGCPFLの形成

上記装置を使用し、以下の4種の異なるペプチドを合成した。すなわちYGCPFL(SBQ-ID No. 1)、YGCPL(SBQ-ID No. 2)、pGCPFL(SBQ-ID No. 3)、およびpGCPFLである（なおこれらの略語はきわめて本願に使用したStryer, Biochemistry, 第3版, 1995年に記載されている。小文字はD-光学異性体を示し大文字はL-光学異性体を示す）。全ガラス基板を、YGCPFLで保護されたアミノプロピルトリエトキシシランで表面化し、TFAで脱保護を行い、FMOCで保護されたカプロン酸（リンカー）でコートし、ビペリジンで脱保護を行い、次いでFMOCで保護されたグリシン-フェニルアラニン-ロイシン(GPL)でコートした。

このFMOC-GPLでコートしたスライドをチャネルブロックに密着させ（ seal）、次いで10本の溝すべてを、DMF中のビペリジンで脱保護を行った。洗浄洗浄した後、FMOCグリシン(G)を荷物番号の溝に注入し、FMOC-4-ブロリン(P)を荷物番号の溝に注入した。標準のカップリング化学反応を用いて2時間カップリングを行った後、すべての溝をDMFで洗浄した。これらの溝を減圧乾燥し、ブロックを外して90°回転させた。再び密着させた後、すべての溝をDMF中ビペリジンで脱保護し次いで洗浄した。FMOCチロシン(Y)を荷物番号の溝に注入し、次いでFMOC-Pを荷物番号の溝に注入した。カップリングを行った後、これらの溝を洗浄し、減圧乾燥した。したがって各化合物 YGCPFL, YGCPFL, pGCPFLおよびpGCPFLの25の領域が基板上に合成された。この基板を外し、FITCの標識をつけた抗体(Hers抗体387)でステイン(stain)した。

得られたスライドは強い蛍光の明るい領域を示した。白い四角部分は YGCPFLの領域内にある。最も暗い領域は pGCPFLである。

YGCPFLの領域は最も強度が高く、YpGCPFL領域がこれに続いている。pGCPFLとpGCPFLの強度はバックグラウンドのレベルに近く、Hers抗体に対する予想結果と一致している。

試験結果を定量分析したところ、YGCPFL: YpGCPFL: pGCPFL: pGCPFLの全強度比が 1.7: 1.5: 1.1: 1.0であることを示している。しかし YGCPFLと YpGCPFLについては標準偏差が大きいので、すべての部位を互いに比較しても、実際のコントラストを正確には示さない。同じ“ストライプ”内の部位の強度を比較すると大きなコントラストが得られるが、そのコントラストは 2: 1 のオーダーのまゝである。

C. 100ミクロンのチャネルブロック

基板にカップリングさせたイソオシアン酸フルオレセインのグリッドパターンを本発明のフローセルを用いて作成した。2インチ×3インチのNYCO誘導体化基板をマスクを通して光分解を行い、一つの輪線上に 400ミクロンの感光化されたバンドを生成させた。100ミクロンの盤で分離された84本の平行の 100ミクロンチャネルを有する、エッティングされたシリコンチャネルブロックを、他の輪線上で（すなわち 400ミクロンの感光化バンドの輪線上に直角に）基板にクランプした。アルミニウム製の上部と下部のクランププレートからなるクランピング装置を使用した。圧力は、2つのボルトをトルクレンチで締付けることによって 400psi までえた。7mmのイソオシアン酸フルオレセイン領域を、基板されたチャネルの領域に蛋白ビベットで入れることによってチャネルを通じて注入させた。

基板の構造 (base) は、フルオレセインが基板に結合したことを示す強い蛍光の領域を示した。フルオレセインの結合を示す白色の領域が、100ミクロンの感光化領域内の光分解領域上の 400ミクロン水性ストライプとして認められた。チャネルおよびチャネル間の部

分のコントラスト比は8:1であった。このことは400psiのタランピング圧下で、100ミクロンチャネルを通過する液体が既に完全に物理的に分離していることを示している。

D. チャネルマトリックスのハイブリッド形成装置

2インチ×3インチのスライドの中央領域をビス（3-ヒドロキシエチル）アミノプロピルトリエトキシシランで修飾外化した。次に8個のスクレオシドを、加えられるモノマーに対して、脱脂液、カッティング、および酸化のステップからなる合成工程を行い、全反応領域にカッティングさせた。これらの最初の8個のスクレオジドは、2インチ×3インチのスライドにクランプされたアルミニウム基板の底面0.84インチの円形ウェルで形成された反応領域にカッティングさせた。

7番目と8番目のモノマーは、モノマー溶液を、エッティングしたシリコンチャネルブロック（上記実施例Cで使用した）の100ミクロンチャネルを経て注入させて基板に接着した。7番目の根基は、2インチ×3インチのスライドの長軸（垂直）にそってカッティングさせ、次いで8番目の根基を、7番目の根基に対して直角にスライドの短軸（水平）にそってカッティングさせた。このようにして、1mmあたり2500個の反応領域の密度を有する1.28cm×1.28cmの垂直マトリックス領域を形成した。

チャネルブロックを反応領域上の中央に置いて、機械加工がなされたアルミニウムプレートからなるクランピング装置を用いて基板にクランプした。このようにして、2インチ×3インチの基板をチャネルブロックに対して所定の方向に配置した。7番目と8番目のカッティングステップの間で、上記クランププレートとチャネルブロックを、下部クランププレートと基板に対して回転させて、交差する模列と模列のマトリックスを得た。

ブリッドが生成したことを見た。画像の垂直方向のストライプは、交叉領域における明るさが著しく高い領域と一致する明るさを示した。水平方向のストライプは垂直方向のストライプの一貫した明るさをもっていかなかったが垂直方向のストライプとの交叉部では明るい領域を示した。7番目のモノマーの結果（垂直方向）に沿った一貫した明るさは、八つの初期の根基のうちの七つが基板表面にカッティングした領域において標的連結が部分的にハイブリッドを形成することを示した。8番目のモノマーの結果（水平方向）にそって明るさが欠如していることは、基板表面に接着された8個のマッチング根基（batching base）の連結は複数中の八個体と有効にハイブリッドを形成しない（6個のマッチング根基を有し7位にミスマッチを有する七個体）という予測と一致している。一層暗いバックグラウンドは、全反応領域にカッティングされた最初の8個のモノマーからなる六個体で構成されている。

E. 結論

上記の説明は本発明を例示して説明しているが本発明を限定するものではない。本発明の多くの実用は本発明の説明を見れば各技術分野の専門家にとって明らかになるであろう。例えば、基板、受容体、リガンドなどの構造については各種のものを、本発明の適用範囲から逸脱することなく使用することができる。それ故、本発明の適用範囲は、上記説明によって決定されるべきではなく、本願の特許請求の範囲とその均等物によって決定されるべきである。

上のクランププレートにおいて、液体通り込みウェルを、チャネルブロックの背面から個々のチャネルに入るレーザーであげた孔に接続した。これらの通り込みウェルは、チャネルブロックが基板にクランプされている間に、カッティング装置をチャネルにビベットで分離するのに用いた。対応する液体通り込みウェルをチャネルブロックの下部で液体層に接続し、液体をチャネルを通じて引出し液体層に入れた。したがって、カッティングステップ中は、チャネル領域の基板上には液体して液体が蓄積している。

7番目と8番目のカッティングステップによって形成されたチャネル交差部において形成された完全な八個体は下記の配列をもつていている。

基板--(8")CECAACCCG(8")--(88Q, ID No. 4)

合成工程を完了した後、反応領域を過水酸化アンモニウム溶液中に浸漬することによって、環状アミンの開裂を行った。次にその反応領域を、標的的な培養配列：5'-OCGTCGGC-P(88Q, ID No. 5)（配列中、“P”はオリゴスクレオチドの3'末端にカッティングされたフルオレセイン分子である）の10mM浓度中で、15°Cにて1時間インキュベートした。次にやはり15°Cにて、標的連結の構成を反応領域からフラッシュし、純粋の8×SSPE緩衝液で洗浄した。最後に、上記蛋白質合成中に接続しながら、反応領域を、レーザー激光出射部を用いて金属した。

得られた画像中最も明るい領域は、完全な八個体が基板表面上に形成されたチャネル交差部に相当している。図象の垂直列は、7番目の根基がカッティングしたチャネル領域を示し、一方水平列は8番目の根基がカッティングされたチャネル領域を示す。チャネル交差領域の明るさが、フルオレセインで標識を付けた標的連結と、これらの領域内で形成されたその根基に結合された標的連結とのハイ

配列表

(1) 一般情報：

- (1) 出願人：ウインクラー、ジュイムズ エル.
フォーダー、ステファン ピー、エー.
パクコ、クリストファー ジュイ.
アルドゥィン、ロイス
キドリン、ダグラス

(2) 発明の名称：ポリマー合成に対する組合せの策略

(3) 配列の数：3

(4) 通信の先方：

- (A) 受信人：バーノン エイ. ノルビル
(B) ストリート：スイート2000, ステュアート・タワー,
ワン マーケット ブラザ

(C) 市：サンフランシスコ

(D) 州：カルフォルニア

(E) 国：米国

(F) ZIP : 94105

(V) コンピュータが読み取ることができる形態：

- (A) 装体の構成：フロッピーディスク
- (B) コンピュータ：IBM PC Compatible
- (C) オペレーティングシステム：PC-BIOS/MS-DOS
- (D) ソフトウェア：Patent In Release 8.1.0,
Version 8.1.25

(H) 本出願のデータ：

(A) 出願番号：PCT

(B) 出願日：

(C) 分類：

(4) 著出版のデータ:

(A) 出版番号: US 07/706,343
(B) 出版日: 1991年11月22日

(C) 分類:

(d) 弁護士/弁理士の情報:
(A) 氏名: ウィーバー, ジュフリー ケイ.
(B) 登録番号: 31,314
(C) 事務/名簿番号: 11500-38-1

(e) 電気通信の情報:

(A) 電話: 415-926-2800
(B) テレファックス: 415-926-2422

(f) 記列番号: 1 の情報:

(1) 記列の特徴:
(A) 長さ: 5 個のアミノ酸
(B) 種類: アミノ酸
(C) 繩の数(STRANDBNESS): 一本縄
(D) トポロジー: 線状
(g) 分子の種類: ベブチド
(h) 記列の表示: 記列番号: 1:
Tyr Gly Phe Leu

5

(2) 記列番号: 3 の情報:

(1) 記列の特徴:
(A) 長さ: 4 個のアミノ酸
(B) 種類: アミノ酸
(C) 繩の数: 一本縄
(D) トポロジー: 線状

(h) 分子の種類: ベブチド

(i) 記列の表示: 記列番号: 3:

Tyr Gln Gly Phe Leu

5

(C) 繩の数: 一本縄
(D) トポロジー: 線状
(E) 分子の種類: DNA(プライマー)
(f) 記列の表示: 記列番号: 5:
GGCTCCCC

(ii) 分子の種類: ベブチド

(ii) 記列の表示: 記列番号: 3:
Tyr Gly Phe Leu

(j) 記列番号: 3 の情報:

(1) 記列の特徴:
(A) 長さ: 4 個のアミノ酸
(B) 種類: アミノ酸
(C) 繩の数: 一本縄
(D) トポロジー: 線状
(E) 分子の種類: ベブチド
(f) 記列の表示: 記列番号: 3:
Gly Gly Phe Leu

(k) 記列番号: 4 の情報:

(1) 記列の特徴:
(A) 長さ: 8 個の核苷対
(B) 種類: 核酸
(C) 繩の数: 一本縄
(D) トポロジー: 線状
(E) 分子の種類: RNA(プライマー)

(f) 記列の表示: 記列番号: 4:

GCCGACCC

(l) 記列番号: 6 の情報:

(1) 記列の特徴:
(A) 長さ: 8 個の核苷対
(B) 種類: 核酸

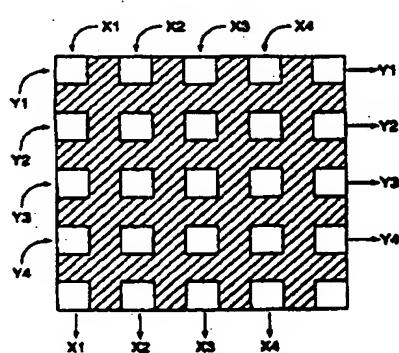


FIG. 1

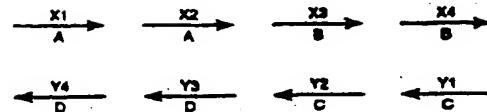


FIG. 2

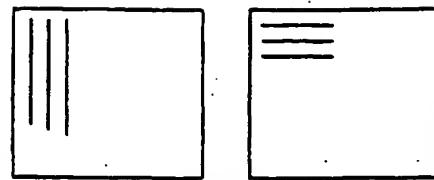


FIG. 4A

A	A	B	B
AD	D	AD	D
BD	BD	D	BD
A	A	B	B
AD	D	AD	D
BD	BD	D	BD
A	A	B	B
AC	C	AC	C
BC	BC	C	BC
A	A	B	B
AC	C	AC	C
BC	BC	C	BC

FIG. 3

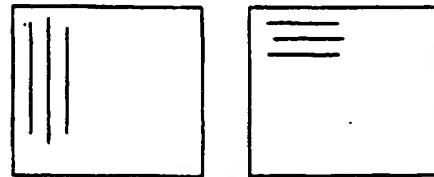


FIG. 4B

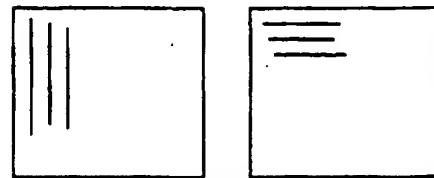


FIG. 4C

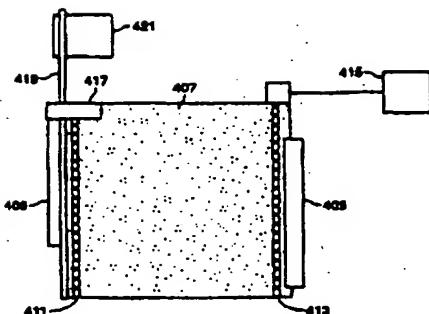


FIG. 5A

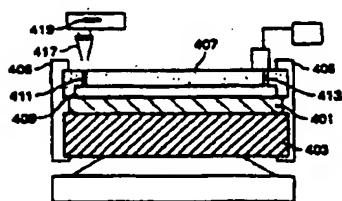


FIG. 5B

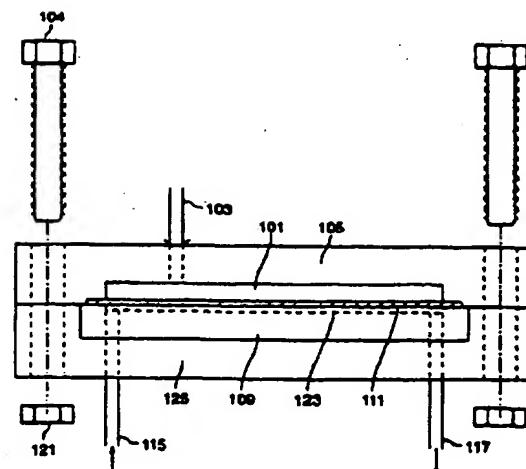


FIG. 6

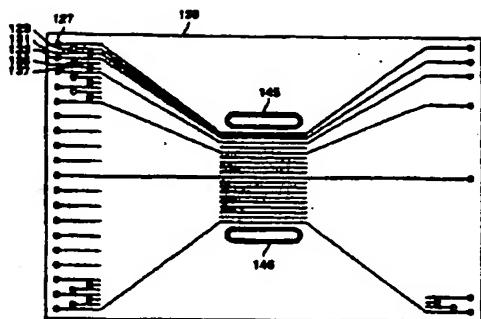


FIG. 7A

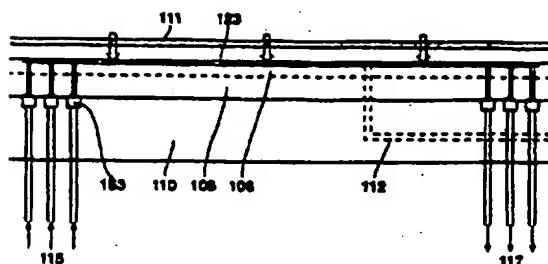


FIG. 8

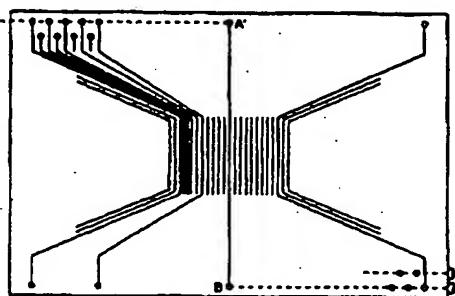


FIG. 7B

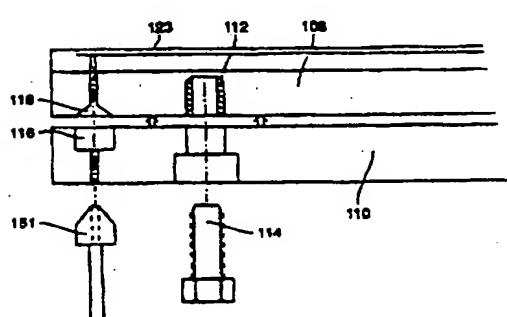


FIG. 9

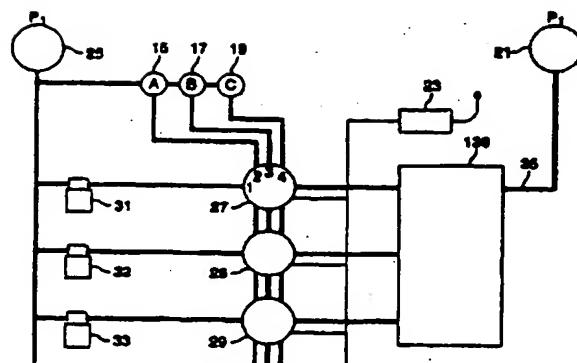


FIG. 10

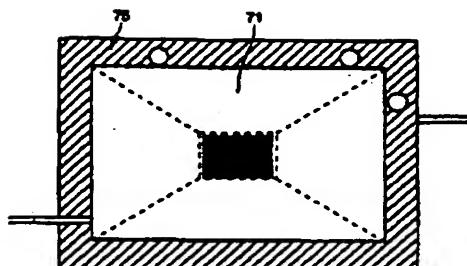


FIG. 11A

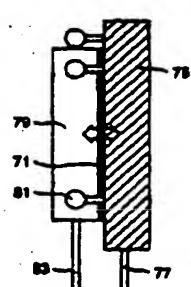
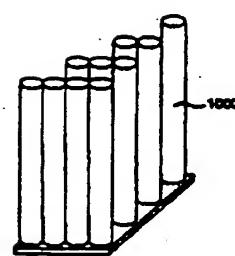


FIG. 11B

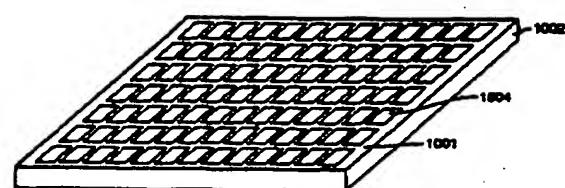


FIG. 12

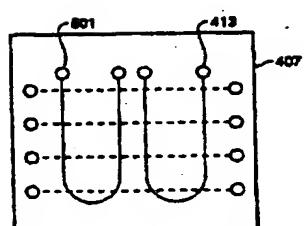


FIG. 13A

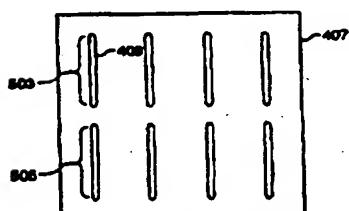


FIG. 13B

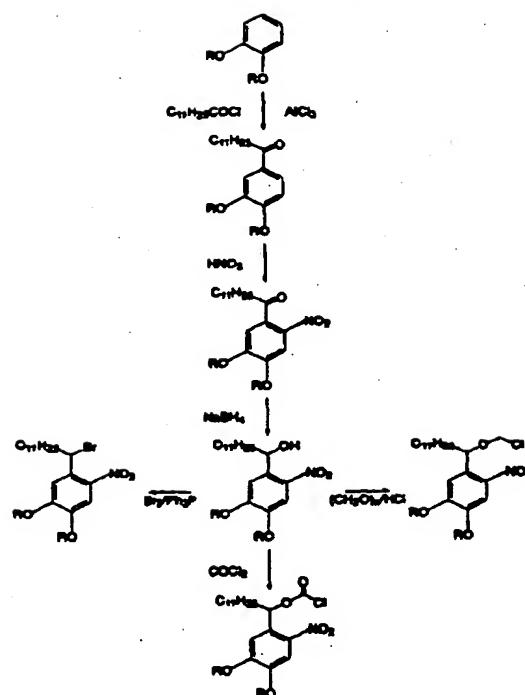


FIG. 14

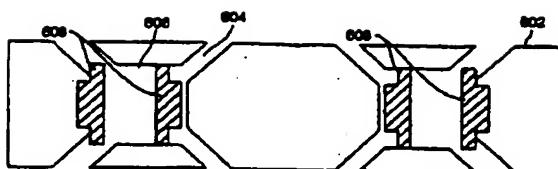


FIG. 15A

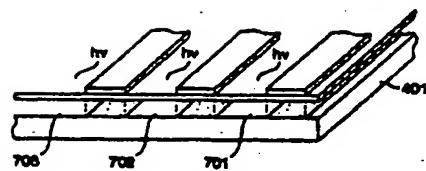


FIG. 18A

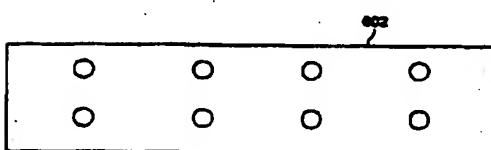


FIG. 15B

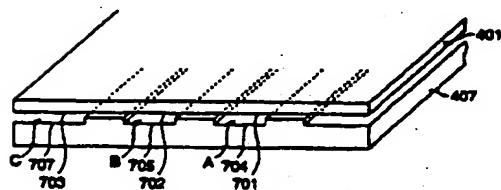


FIG. 108

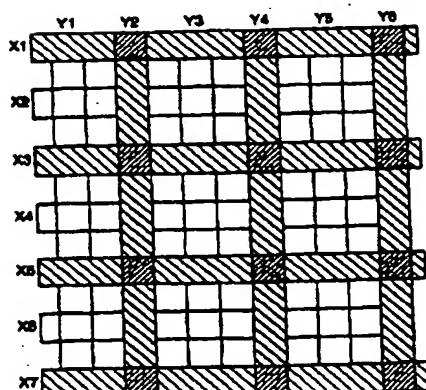


FIG. 17

フロントページの書き

(51) Int. Cl. *

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, SE), AU, CA, JP, US

(72) 発明者 パチコー、クリストファー ジェイ。
アメリカ合衆国、ミシガン 48105、アン
アーバー、フラー ロード 2222.
#405エー

(72) 見明者 ロス、チブラ エー。

アメリカ合衆国、カリフォルニア 94536.
フレモント、ブリッジウッド テラス

(72)発明者 アルドワイン、ロイス
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94402,
サン・マテオ、レイクショア ドライブ
179

(72) 発明者 モドリン、ダグラス エヌ。
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94306,
パロ アルト、スクリップス アベニュー
4063